

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 1 月 12 日 (12.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/004030 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 9/10,  
31/18, 31/404, 31/423, 31/517, 31/5377, A61P 7/02, 9/00,  
13/12, 35/00, 35/04, 43/00, C07D 239/70, 239/90, 239/91,  
261/20, 401/04, 401/06, 401/12, 403/04, 403/06, 403/12,  
409/04, 417/04, C07J 9/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/012185

(22) 国際出願日: 2005 年 7 月 1 日 (01.07.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-196468 2004 年 7 月 2 日 (02.07.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共  
株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号  
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 寺坂 直生  
(TERASAKA, Naoki) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川  
区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP).  
廣島 綾乃 (HIROSHIMA, Ayano) [JP/JP]; 〒1408710  
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社  
内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &  
Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京  
橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護  
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部  
分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TISSUE FACTOR PRODUCTION INHIBITOR

(54) 発明の名称: 組織因子産生抑制剤

(57) Abstract: A pharmaceutical having the potency of inhibiting the production of tissue factors, which pharmaceutical comprises an LXR ligand as an active ingredient. There is provided a pharmaceutical for the treatment and/or prevention of vascular re-stenosis encountered after angioplasty, endarterectomy, percutaneous coronary angioplasty (PTCA) or stent placement, or for the treatment and/or prevention of blood coagulation disorder, diseases induced by platelet aggregation including stable or unstable angina, disorders of cardiovascular and cerebrovascular systems including thromboembolism induced by diabetes, re-thrombosis encountered after thrombolysis, brain ischaemia seizure, infarction, apoplexy, dementia resulting from ischemia, peripheral arterial disease, thromboembolism encountered during the use of aortocoronary bypass, glomerulosclerosis, kidney embolism, tumor or cancer metastasis, which pharmaceutical comprises an LXR ligand as an active ingredient.

(57) 要約: 組織因子の産生抑制作用を有する医薬であって、LXR リガンドを有効成分として含む医薬、及び血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術 (PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び/又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び/又は予防のための医薬であって、LXR リガンドを有効成分として含む医薬。

WO 2006/004030 A1

## 明 細 書

### 組織因子産生抑制剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、リバーXレセプターのリガンドを含有する組織因子の産生抑制剤に関する。

### 背景技術

[0002] 食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、虚血性心疾患（心筋梗塞、不安定狭心症等）、虚血性脳疾患（脳梗塞、脳内出血等）、末梢循環不全症等の主因となる。また、アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子としては、高脂血症（特に、高コレステロール血症）のほか、高血圧症、インシュリン抵抗性に基づく糖代謝異常を挙げることができる。高脂血症は血管内皮細胞障害作用のみならず、血管壁に沈着するコレステロールを供給するという意味からも、その管理は重要である。

[0003] 虚血性心疾患、特に急性冠症候群や不安定狭心症では、プラークにおいて血液凝固のイニシエーターである組織因子が増加し、血栓形成性を高めていることが分かっている。血栓性疾患は、直接死因に結びつくばかりではなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。従って、これら血栓症に対する治療法として、抗凝固法は今後ますます重要性が増すと考えられる。虚血性心疾患において閉塞又は狭窄した冠動脈の病変部を、カテーテル法を使って拡張する血管内手術、即ち経皮的冠動脈形成術(PTCA)が広く施術されている。しかしながら、PTCA術後の再狭窄が予後の問題となっており、その効果的な治療又は予防法の開発が求められている。組織因子の産生を抑制することができれば、血栓形成性を低下させることができ、虚血性疾患の根治療法が可能になると期待されるが、従来、組織因子の産生を抑制する作用を有する医薬は提供されていない。

[0004] 一方、ATP Binding Cassette Transporter-A1 (ABCA1)は、血管壁に沈着したコレステロールを除去する作用を持つことから、その増加は動脈硬化症の進展を防止、あるいは改善すると考えられている。リバーXレセプター(Liver X Receptor、本明細書

において「LXR」と略す)に対するアゴニストは、ABCA1の発現増加作用を有することから、新規抗動脈硬化剤として期待されている。しかしながら、LXRの組織因子の産生に対する作用は従来全く知られていない。

特許文献1: 国際公開WO02/062302号

特許文献2: 国際公開WO03/039480号

特許文献3: 国際公開WO03/090746号

特許文献4: 国際公開WO02/46141号

特許文献5: 国際公開WO03/103651号

特許文献6: 国際公開WO03/084544号

特許文献7: 国際公開WO02/046181号

特許文献8: 国際公開WO02/046172号

特許文献9: 国際公開WO02/024632号

特許文献10: 国際公開WO2004/009091号

特許文献11: 国際公開WO03/031408号

特許文献12: 国際公開WO03/045382号

特許文献13: 国際公開WO03/053352号

特許文献14: 国際公開WO2004/011448号

特許文献15: 国際公開WO03/099769号

特許文献16: 国際公開WO03/099775号

特許文献17: 国際公開WO03/059874号

特許文献18: 国際公開WO03/082192号

特許文献19: 国際公開WO03/082802号

特許文献20: 国際公開WO03/082205号

特許文献21: 国際公開WO01/60818号

特許文献22: 国際公開WO00/54759号

特許文献23: 国際公開WO03/063796号

特許文献24: 国際公開WO03/063576号

特許文献25: 国際公開WO03/059884号

特許文献26:国際公開WO01/41704号  
特許文献27:国際公開WO03/090869号  
特許文献28:国際公開WO2004/024161号  
特許文献29:国際公開WO2004/024162号  
特許文献30:国際公開WO2004/026816号  
特許文献31:国際公開WO03/090732号  
特許文献32:国際公開WO2004/043939号  
特許文献33:国際公開WO2004/072041号  
特許文献34:国際公開WO2004/072042号  
特許文献35:国際公開WO2004/072046号  
特許文献36:国際公開WO2004/076418号  
特許文献37:国際公開WO2004/103376号  
特許文献38:国際公開WO2005/005416号  
特許文献39:国際公開WO2005/005417号  
特許文献40:国際公開WO2005/016277号  
特許文献41:国際公開WO2005/023188号  
特許文献42:国際公開WO2005/023196号  
特許文献43:国際公開WO2005/023247号  
特許文献44:米国公開US2004/0152681号  
特許文献45:国際公開WO03/106435号  
特許文献46:国際公開WO2005/023782号

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、血栓形成性を低下させる作用を有し、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来



の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のために有用な医薬を提供することにある。また、本発明は、その具体的手段として、組織因子の産生抑制作用を有する医薬を提供することを課題としている。

#### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行なった結果、LXRに対するアゴニストやアンタゴニストなどのLXRリガンドが組織因子の産生を抑制する作用を有しており、温血動物の生体内で血栓形成性を低下させることができること、及び該LXRリガンドが血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

[0007] すなわち、本発明により、組織因子の産生抑制作用を有する医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬は温血動物（ヒトを含む）の生体内において血栓形成性を低下させる作用を有している。また、本発明により、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のための医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬が提供される。LXRリガンドとしては、例えば、LXRアゴニスト又はLXRアンタゴニストを用いることができ、好ましくはLXRアゴニストを用いることができる。

[0008] 別の観点からは、本発明により、温血動物(ヒトを含む)の生体内において組織因子の産生を抑制する方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法;温血動物(ヒトを含む)の生体内において血栓形成性を低下させる方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法;血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄を治療及び／又は予防する方法、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移を治療及び／又は予防する方法であって、温血動物(ヒトを含む)の生体内において血栓形成性を低下させる方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法;並びに、上記医薬の製造のためのLXRリガンドの使用が提供される。

#### 発明の効果

[0009] 本発明の医薬は組織因子の産生抑制作用を有しており、温血動物の生体内において血栓形成性を低下させる作用を有している。従って、本発明の医薬は、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のために有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

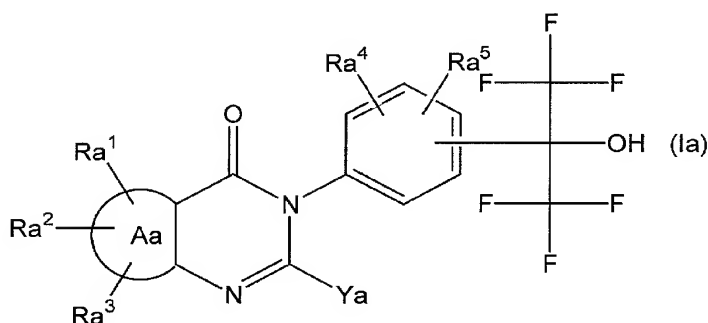
[0010] 本明細書において、「LXRリガンド」という用語は、LXRにリガンドとして結合する性質を有する物質を意味している。この用語は、例えば、LXRアゴニスト又はLXRアンタゴニストを含めて最も広義に解釈すべきであり、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。LXRリガンドとしては任意の物質を用いることができ、例えば、有

機低分子化合物、有機高分子化合物、又は無機化合物のほか、蛋白質類、核酸類、脂質類、ステロイド類、若しくは糖類類などの生体関連物質であってもよい。好ましくは、有機低分子化合物を用いることができる。LXRは、例えば、国際公開WO 03/106435号等に記載された方法により精製蛋白質として当業者が容易に入手可能であり、LXRにリガンドとして結合可能であるか否かは、例えば、国際公開WO 03/106435号等に記載された方法又はそれに準じた方法により当業者が容易に確認できる。具体的には、本明細書の実施例中に述べるコトランスフェクションアッセイ (Co-transfection assay) を用いて化合物のLXRリガンドとしての活性を測定することもできる。LXRリガンドとしては、LXRアゴニスト又はLXRアンタゴニストが好ましく、LXRアゴニストが特に好ましい。LXRリガンドであれば構造にかかわらず組織因子産生抑制活性を有しているので、LXRリガンドであることが知られているか、あるいはLXRリガンドであることが証明できる物質であれば、いかなる物質も本発明の医薬の有効成分として用いることが可能である。

[0011] より具体的には、LXRリガンドとして、国際公開WO03/106435号に記載された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることができる。

一般式 (Ia)

[化1]



[式中、 $Ra^1$ 、 $Ra^2$ 及び $Ra^3$ は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチルアミノ基、又は、 $Ra^1$ 及び $Ra^2$ が一緒となってメチレンジオキシ基を示し；

$Ra^4$ 及び $Ra^5$ は、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、又は、メトキシ基を示し；

Yaは、ベンジル基、置換されたベンジル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、チエニルメチル基、置換されたチエニルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、ピリジルメチル基、又は、置換されたピリジルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)を示し;

Aaは、フェニル基を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

[0012] 一般式(Ia)の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$ アルキル基」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、又は、2-エチルブチル基であり得、好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基のような $C_1-C_4$ アルキル基であり、より好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、又は、イソプロピル基であり、最も好適には、メチル基又はエチル基である。

[0013] 一般式(Ia)の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」は、上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換された水酸基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、又は、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、より好適には、メトキシ基又はエトキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

[0014] 一般式(Ia)の各置換基の定義における「ハロゲノ基」は、フルオロ基、クロロ基、ブロ

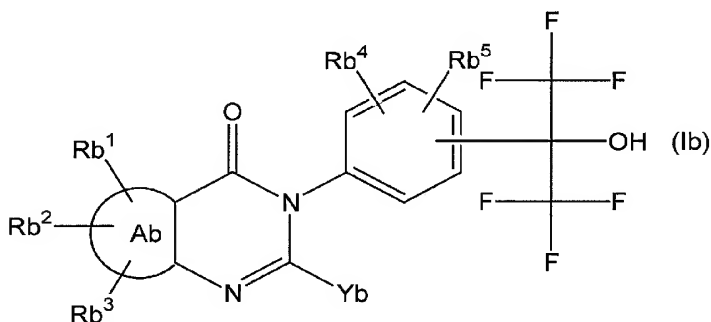
モ基、又は、ヨード基であり得、好適には、フルオロ基、クロロ基又はブロモ基であり、より好適には、フルオロ基又はクロロ基であり、最も好適には、フルオロ基である。

一般式(Ia)で表される化合物は、国際公開WO2003/106435号に記載された方法で製造することができる。

[0015] また、LXRリガンドとして、国際公開WO2005/023782号で公開された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることができる。

一般式(Ib)

[化2]



[式中、Abは、フェニル基を示し；

Rb<sup>1</sup>は、5乃至7員ヘテロシクリル基、又は、式-O-Rb<sup>1a</sup>[式中、Rb<sup>1a</sup>は、置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(当該置換基は、同一又は異なり、水酸基、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基から成る群より選択される1乃至2個の基である)で表される基を示し；

Rb<sup>2</sup>は、水素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、アミノ基、フルオロ基、又は、クロロ基を示し；

Rb<sup>3</sup>は、水素原子を示し；

Rb<sup>4</sup>及びRb<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、フルオロ基、又は、クロロ基を示し；

Ybは、ベンジル基、置換されたベンジル基(当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、チエニルメチル基、置換されたチエニルメチル基(当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、ピリジルメチル

基、又は、置換されたピリジルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

[0016] 一般式(Ib)の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$ アルキル基」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチル基であり得、好適には、 $C_1-C_4$ アルキル基であり、より好適には、メチル基又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0017] 一般式(Ib)の各置換基の定義における「5乃至7員ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から成る群より選択される1乃至4個の原子を含む5乃至7員複素環基であり、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、アゼピニル基のような不飽和複素環基、又は、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、パーヒドロアゼピニル基のような上記不飽和複素環基が部分的に若しくは完全に還元された基であり得、好適には、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、又は、モルホリニル基である。

[0018] 一般式(Ib)の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」は、上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換された水酸基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキ

シルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、又は、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、より好適には、メキシ基又はエトキシ基であり、最も好適には、メキシ基である。

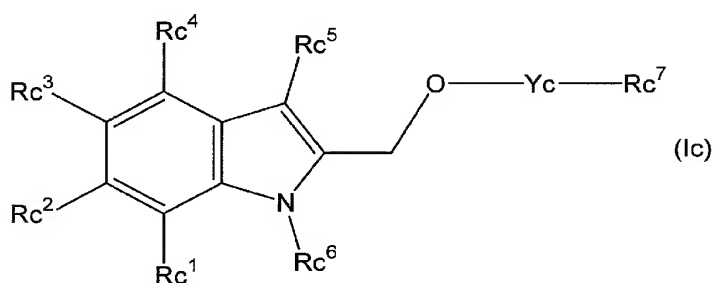
[0019] 一般式(Ib)の各置換基の定義における「ハロゲノ基」は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、又は、ヨード基であり得、好適には、フルオロ基、クロロ基又はブロモ基であり、より好適には、フルオロ基又はクロロ基であり、最も好適には、フルオロ基である。

一般式(Ib)で表される化合物は、国際公開WO2005/023782号に記載された方法で製造することができる。

[0020] さらに、LXRリガンドとして、PCT/JP2005/009142明細書および特願2005-146390号明細書に開示された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることもできる。

一般式(Ic)

[化3]



[式中、 $Rc^1$ 、 $Rc^2$ 、 $Rc^3$ 、および、 $Rc^4$ は、同一または異なり、水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロメキシ基、クロロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基を示し；

$Rc^5$ は、水素原子を示し；

$Rc^6$ は、式 $-CORc^8$  [式中、 $Rc^8$ は、 $C_3-C_6$ アルコキシ基、または、ハロゲノ $C_3-C_5$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $C_3-C_5$ アルコキシ基は、1乃至5個のフルオロもしくはクロ

ロ基で置換された $C_3-C_5$ アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し;

$Rc^7$ は、式 $-N(Rc^{10})ZcRc^{11}$ を有する基

[式中、 $Rc^{10}$ は、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基を示し、

$Rc^{11}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、置換 $C_1-C_4$ アルキル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha$ cより選択される1個の基である)、シクロプロピル- $(C_1-C_2)$ アルキル基、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基、または、 $C_2-C_4$ アルケニル基を示し、

$Zc$ は、式 $-CO-$ 、 $-CS-$ もしくは $-SO_2-$ を有する基を示す。]を示し;

$Yc$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群 $\beta$ cより選択される1個の基である)、ピリジル基、または、置換ピリジル基(当該置換基は、置換基群 $\beta$ cより選択される1個の基である)を示し;

置換基群 $\alpha$ cは、ヒドロキシル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、フェニルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示し;

置換基群 $\beta$ cは、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、( $C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、クロロ基、および、ブロモ基からなる群を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩もしくはエステル。

[0021] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_1-C_3$ アルキル基」は、1乃至3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、又は、2-プロピル基であり得、好適には、メチル基またはエチル基である。

[0022] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_3-C_6$ アルコキシ基」は、 $C_3-C_6$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、



2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、2-プロポキシ基または2-メチル-2-プロポキシ基である。

[0023] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「ハロゲン $C_3-C_5$ アルコキシ基」は、1乃至5個のフルオロもしくはクロロ基で置換された $C_3-C_5$ アルコキシ基であり、例えば、3-フルオロプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、または、5-フルオロペンチルオキシ基であり得る。

[0024] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、または、2-メチル-2-プロピル基であり得、好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

一般式(Ic)の各置換基の定義における「シクロプロピル-( $C_1-C_2$ アルキル)基」は、例えば、シクロプロピルメチル基またはシクロプロピルエチル基であり得、好適には、シクロプロピルメチル基である。

[0025] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_3-C_4$ シクロアルキル基」は、例えば、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり得、好適には、シクロプロピル基である。

一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_2-C_4$ アルケニル基」は、1乃至2個の炭素-炭素二重結合および2乃至4個の炭素原子を有するアルケニル基であり、例えば、ビニル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエン-1-イル基、または、2-メチル-2-プロペニル基であり得、好適には、ビニル基、2-プロペニル基または2-ブテニル基である。

[0026] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブロモエチル基

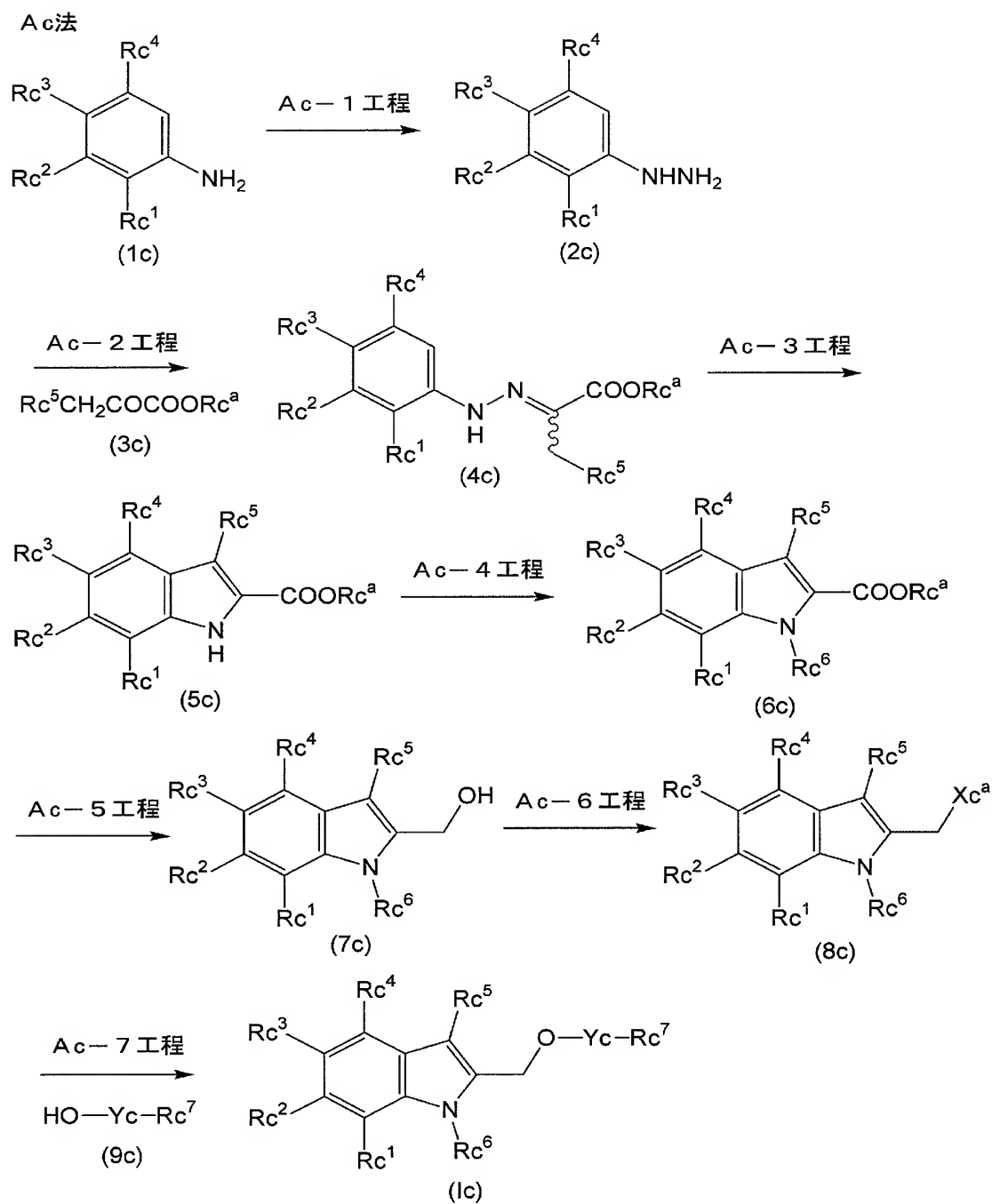
、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、または、4-フルオロブチル基であり得、好適には、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、または、ペンタフルオロエチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

[0027] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「 $C_1-C_4$ アルコキシ基」は、上記 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、または、2-メチル-2-プロポキシ基であり得、好適には、メキシ基またはエトキシ基であり、最も好適には、メキシ基である。

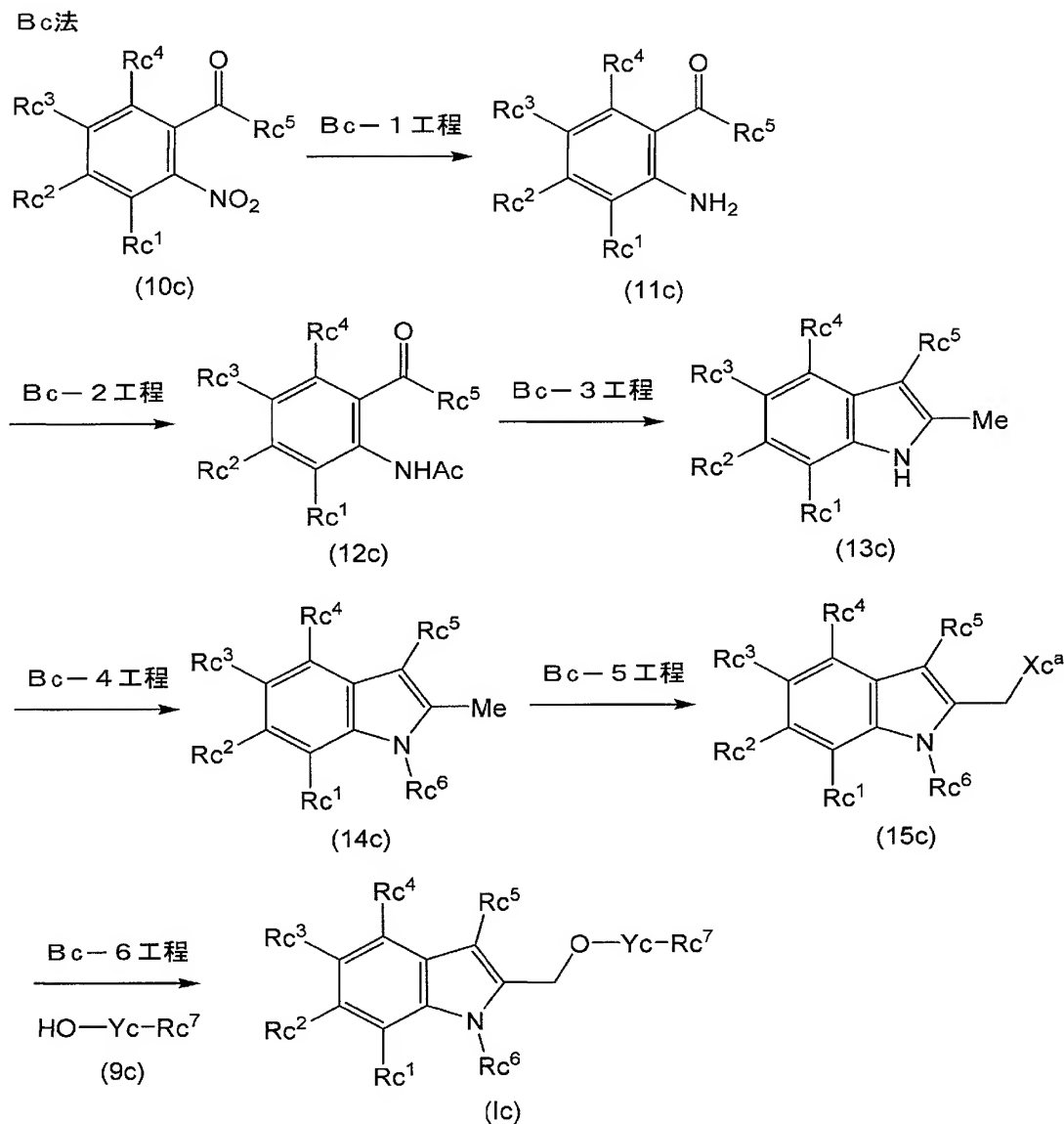
[0028] 一般式(Ic)の各置換基の定義における「( $C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル基」は、上記 $C_1-C_4$ アルコキシ基で置換されたカルボニル基( $-CO-$ )であり、例えば、メキシカルボニル基、エキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、2-プロポキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基、2-ブトキシカルボニル基、2-メチル-1-プロポキシカルボニル基、または、2-メチル-2-プロポキシカルボニル基であり得、好適には、メキシカルボニル基またはエキシカルボニル基であり、最も好適には、メキシカルボニル基である。

[0029] 一般式(Ic)で表される化合物は、PCT/JP2005/009142明細書に記載された下記のAc法又はBc法に従って製造することができる。

[0030] [化4]



[化5]



[0031] 上記Ac法又はBc法の化合物の構造式において、 $\text{Rc}^1$ 、 $\text{Rc}^2$ 、 $\text{Rc}^3$ 、 $\text{Rc}^4$ 、 $\text{Rc}^5$ 、 $\text{Rc}^6$ 、 $\text{Rc}^7$ 、および、Ycは、上記のものと同意義を示し、 $\text{Rc}^a$ は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示し、 $\text{Xc}^a$ は、クロロ基、ブロモ基またはヨード基を示す。

下記Ac法又はBc法の反応において、反応基質となる化合物が、アミノ基、水酸基またはカルボキシル基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入を行ってもよく、また、必要に応じて適宜、導入した保護基の除去を行なってもよい(例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等)。

## [0032] (Ac法)

Ac法は、化合物(Ic)を製造する方法である。

## (Ac-1工程)

Ac-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(1c)を酸存在下にて亜硝酸塩と反応させて得られるジアゾニウム塩を、還元剤で還元して、化合物(2c)を製造する工程である。

使用される亜硝酸塩は、例えば、アルカリ金属亜硝酸塩であり得、好適には、亜硝酸ナトリウムである。

使用される酸は、例えば、無機酸であり得、好適には、塩酸である。

使用される還元剤は、例えば、金属塩化物であり得、好適には、塩化スズ(II)である。

使用される溶媒は、好適には、有機酸類、水またはそれらの混合物であり、より好適には、水である。

反応温度は、好適には、-30乃至30℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

## (Ac-2工程)

Ac-2工程は、

(Ac-2a工程) Ac-1工程で得られる化合物(2c)を、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(3c)と反応させて、化合物(4c)を製造する工程である。

また、Ac-2工程は、

(Ac-2b工程): Ac-1工程で得られる化合物(2c)を公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる式 $\text{Rc}^5\text{CH}^2\text{COCO}^5\text{OH}$ を有する化合物と反応させる工程; および、

(Ac-2c工程): 引き続いて、Ac-2b工程で得られる化合物を酸存在下にて、式 $\text{Rc}^a\text{OH}$ を有する化合物と反応させ、化合物(4c)を製造する工程によっても行うことができる。

Ac-2a工程およびAc-2b工程において、使用される溶媒は、好適には、芳香族

炭化水素類であり、より好適には、ベンゼンまたはトルエンである。

反応温度は、好適には、50乃至100℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

Ac-2c工程において、使用される酸は、例えば、無機酸であり得、好適には、塩酸または硫酸である。

使用される溶媒は、好適には、式 $Rc^8OH$ を有するアルコールである。

反応温度は、好適には、50乃至100℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

#### (Ac-3工程)

Ac-3工程は、Ac-2工程で得られる化合物(4c)を酸存在下にて反応させて、化合物(5c)を製造する工程である。

使用される酸は、例えば、無機酸であり得、好適には、硫酸またはポリリン酸である。

使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類またはこれらの混合物であり、より好適には、トルエンまたはキシレンである。

反応温度は、好適には、70乃至150℃である。

反応時間は、好適には、12時間乃至48時間である。

#### (Ac-4工程)

Ac-4工程は、Ac-3工程で得られる化合物(5c)を塩基存在下にて、式 $(Rc^8CO_2)_O$ もしくは $Rc^8COCl$ を有する化合物と反応させて、化合物(6c)を製造する工程である。

使用される塩基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、有機アミンまたはこれらの混合物であり得、好適には、トリエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンまたはこれらの混合物である。

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類またはエーテル類であり、より好適には、メチレンクロリドである。

反応温度は、好適には、0乃至50℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至15時間である。

(Ac-5工程)

Ac-5工程は、Ac-4工程で得られる化合物(6c)を還元して、化合物(7c)を製造する工程である。

使用される還元剤は、例えば、水素化有機アルミニウム化合物であり得、好適には、ジ(イソブチル)アルミニウムヒドリドである。

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類またはエーテル類であり、より好適には、トルエン、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランである。

反応温度は、好適には、 $-70$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

(Ac-6工程)

Ac-6工程は、Ac-5工程で得られる化合物(7c)をハロゲン化試薬と反応させて、化合物(8c)を製造する工程である。

使用されるハロゲン化試薬は、例えば、四塩化炭素もしくは四臭化炭素とトリフェニルホスフィンの組み合わせであり得、好適には、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンの組み合わせである。

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、好適には、 $-20$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、好適には、10分間乃至3時間である。

(Ac-7工程)

Ac-7工程は、Ac-6工程で得られる化合物(8c)を塩基存在下にて、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(9c)と反応させて、化合物(Ic)を製造する工程である。

使用される塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属炭酸水素塩であり得、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドである。

反応温度は、好適には、 $20$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、好適には、30分間乃至15時間である。

[0033] (Bc法)

Bc法は、化合物(Ic)を製造する方法である。

(Bc-1工程)

Bc-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(10c)を触媒存在下にて水素添加反応に付し、化合物(11c)を製造する工程である。

使用される触媒は、好適には、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素である。

本工程は、通常、常圧乃至10000hPa、好適には、常圧乃至5000hPaの水素雰囲気下で行われる。

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールまたはエタノールである。

反応温度は、好適には、20乃至50℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

(Bc-2工程)

Bc-2工程は、Bc-1工程で得られる化合物(11c)をアセチル化することにより、化合物(12c)を製造する工程である。

使用されるアセチル化試薬は、例えば、無水酢酸またはアセチルクロリドであり得、好適には、無水酢酸である。

本工程において、必要に応じて適宜、塩基を使用してもよい。使用される塩基は、好適には、ピリジンである。

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールまたはアルコールである。

反応温度は、好適には、20乃至70℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

(Bc-3工程)

Bc-3工程は、Bc-2工程で得られる化合物(12c)を金属試薬で処理することにより、化合物(13c)を製造する工程である。



使用される金属試薬は、好適には、三塩化チタンと亜鉛の組み合わせ、または、四塩化チタンと亜鉛の組み合わせである。

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、好適には、50乃至80℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

(Bc-4工程)

Bc-4工程は、Bc-3工程で得られる化合物(13c)を用いて化合物(14c)を製造する工程である。

Bc-4工程は、Ac-4工程と同様の方法に従って行うことができる。

(Bc-5工程)

Bc-5工程は、Bc-4工程で得られる化合物(14c)をハロゲン化試薬と反応させて、化合物(15c)を製造する工程である。

使用されるハロゲン化試薬は、例えば、N-ハロゲノスクシンイミドであり得、好適には、N-ブロモスクシンイミドである。

本工程において、必要に応じて適宜、有機過酸化物を使用してもよい。使用される有機過酸化物は、好適には、過酸化ベンゾイルである。

本工程の反応は、好適には、遮光下にて行われる。

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、四塩化炭素である。

反応温度は、好適には、20乃至90℃である。

反応時間は、好適には、30分間乃至3時間である。

(Bc-6工程)

Bc-6工程は、Bc-5工程で得られる化合物(15c)を塩基存在下にて、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(9c)と反応させて、化合物(1c)を製造する工程である。

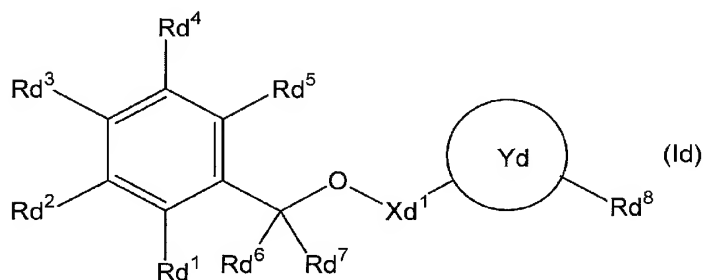
Bc-6工程は、Ac-7工程と同様の方法に従って行うことができる。

[0034] さらに、LXRリガンドとして、PCT/JP2005/011928明細書、特願2005-189264号明細

書に開示された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることもできる。

一般式 (Id)

[化6]



[式中、 $Rd^1$ は、式 $-\text{CORd}^9$  [式中、 $Rd^9$ は、 $C_1-C_6$ アルコキシ基またはハロゲノ $C_1-C_4$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_4$ アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し；

$Rd^2$ は、水素原子、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、フルオロ基、または、クロロ基を示し；

$Rd^3$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基、 $C_2-C_4$ アルケニル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、フルオロ基、または、クロロ基を示し；

$Rd^4$ および $Rd^5$ は、水素原子を示し；

$Rd^6$ および $Rd^7$ は、水素原子を示し；

$Rd^8$ は、式 $-\text{N}(\text{Rd}^{10})\text{ZdRd}^{11}$

[式中、 $Rd^{10}$ は、メチル基、エチル基、1-プロピル基、または、2-プロピル基を示し、

$Rd^{11}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、置換 $C_1-C_4$ アルキル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha$ より選択される1個の基である)、( $C_3-C_4$ シクロアルキル)メチル基、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基、または、ビニル基を示し、

$Zd$ は、式 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ を有する基を示す。]を有する基を示し；

$Xd^1$ は、単結合を示し；

$Yd$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta d$ より選択される1個の基である)、または、ピリジル基を示し；

置換基群  $\alpha d$ は、メトキシ基、メチルチオ基、メチルアミノ基、および、ジメチルアミノ基からなる群を示し；

置換基群  $\beta d$ は、メトキシ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩もしくはエステル。

[0035] 一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」は、上記と同様の $C_1-C_6$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $C_2-C_6$ アルコキシ基であり、より好適には、 $C_3-C_6$ アルコキシ基であり、さらに好適には、 $C_3-C_5$ アルコキシ基(特に、2-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基または2-メチル-2-ブトキシ基)であり、最も好適には、2-メチル-2-プロポキシ基である。

[0036] 一般式(Id)の各置換基の定義における「ハロゲン $C_1-C_4$ アルコキシ基」は、1乃至5個の上記と同様のハロゲン基で置換された $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブromoメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブromoエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロ-1-プロポキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基、1,1,1-トリクロロ-2-プロポキシ基、4,4,4-トリフルオロ-1-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオ

ロー2-ブトキシ基、2-トリフルオロメチル-1-プロポキシ基、または、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基であり得、好適には、ハロゲン $C_3-C_4$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_3-C_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_3-C_4$ アルコキシ基を示す)であり、より好適には、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基または2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基である。

[0037] 一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、または、2-メチル-2-プロピル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキル基(特に、メチル基、エチル基またはプロピル基)であり、より好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0038] 一般式(Id)の各置換基の定義における「ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至5個の上記と同様のハロゲン基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブロモエチル基、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、または、4,4,4-トリフルオロブチル基であり得、好適には、ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)であり、より好適には、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、または、ペンタフルオロエチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

[0039] 一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_3-C_5$ シクロアルキル基」は、3乃至5個の炭素原子を有する環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、または、シクロペンチル基であり得、好適には、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_2-C_4$ アルケニル基」は、1乃至2個の炭

素－炭素二重結合および2乃至4個の炭素原子を有するアルケニル基であり、例えば、ビニル基、2－プロペニル基、2－ブテニル基、1,3－ブタジエン－1－イル基、または、2－メチル－2－プロペニル基であり得、好適には、 $C_2-C_3$ アルケニル基であり、最も好適には、ビニル基である。

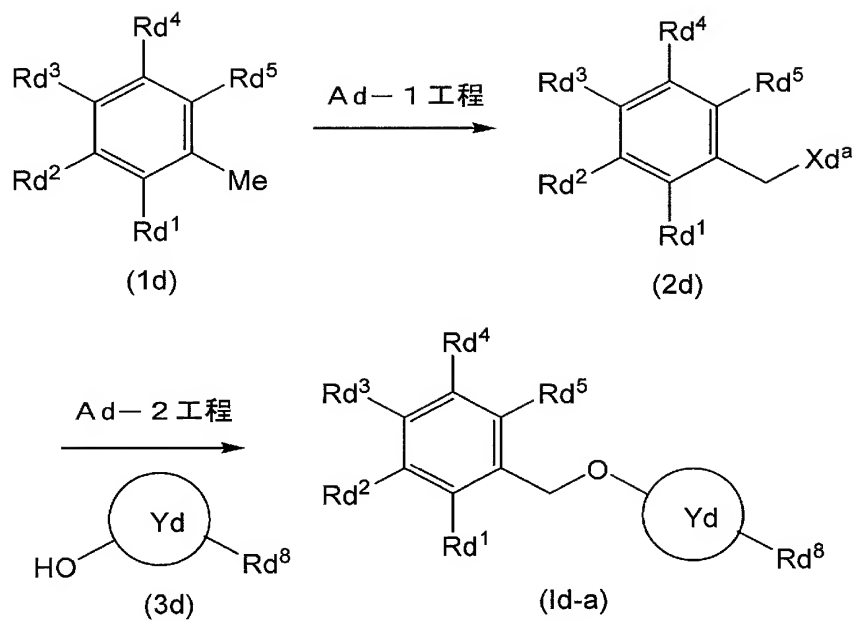
[0040] 一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_1-C_4$ アルコキシ基」は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メキシ基、エトキシ基、1－プロポキシ基、2－プロポキシ基、1－ブトキシ基、2－ブトキシ基、2－メチル－1－プロポキシ基、または、2－メチル－2－プロポキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルコキシ基(特に、メキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基)であり、より好適には、メキシ基またはエトキシ基であり、最も好適には、メキシ基である。

一般式(Id)の各置換基の定義における「 $C_3-C_4$ シクロアルキル基」、ならびに、各置換基における $C_3-C_4$ シクロアルキル部分は、3乃至4個の炭素原子を有する環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり得、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0041] 一般式(Id)で表される化合物は、PCT/JP2005/011928明細書、特願2005-189264号明細書に記載された下記のAd法又はBd法に従って製造することができる。

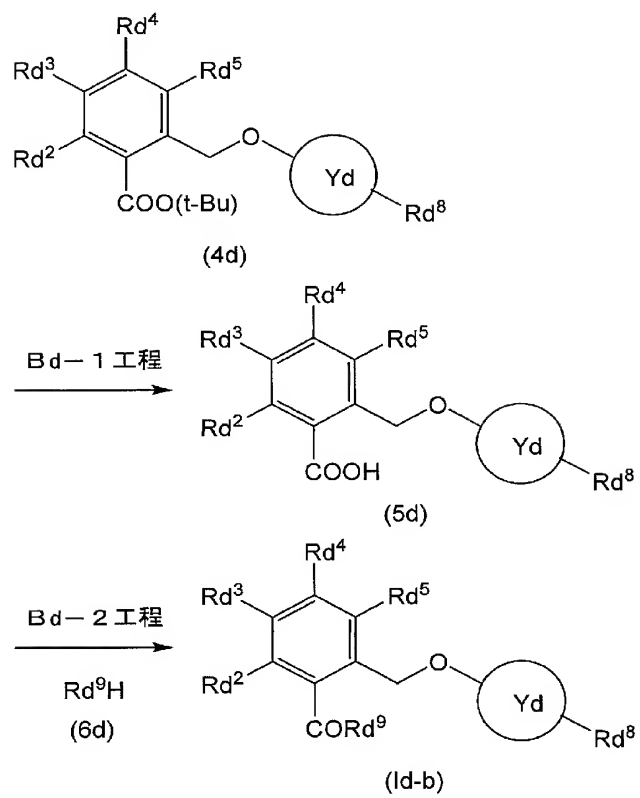
[化7]

Ad法



[化8]

Bd法



上記Ad法またはBd法の化合物の構造式において、 $Rd^1$ 、 $Rd^2$ 、 $Rd^3$ 、 $Rd^4$ 、 $Rd^5$ 、 $Rd^6$ 、 $Rd^7$ 、 $Rd^8$ 、 $Rd^9$ 、および、Ydは、上記のものと同意義を示し、 $Rd^a$ は、水素原子または $C_1-C_6$ アルキル基を示す。

[0042] 下記Ad法又はBd法の反応において、反応基質となる化合物が、アミノ基、水酸基またはカルボキシル基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入を行ってもよく、また、必要に応じて適宜、導入した保護基の除去を行なってもよい(例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等)。

[0043] (Ad法)

Ad法は、式(Id)において、 $Rd^6$ および $Rd^7$ が水素原子であり、 $Xd^1$ が単結合である化合物(Id-a)を製造する方法である。

(Ad-1工程)

Ad-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(1d)をハロゲン化剤でハロゲン化して、化合物(2d)を製造する工程である。

使用されるハロゲン化剤は、例えば、N-ハロゲノスクシンイミドであり、好適には、N-ブロモスクシンイミドである。Ad-1工程は、必要に応じて、アゾイソブチロニトリルのようなラジカル反応開始試薬(好適には、アゾイソブチロニトリル)の存在下にて行うことができる。

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ベンゼンまたは四塩化炭素である。

反応温度は、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、好適には、1時間乃至9時間である。

(Ad-2工程)

Ad-2工程は、Ad-1工程で得られる化合物(2d)を、塩基存在下にて化合物(3d)と反応させて、化合物(Id-a)を製造する工程である。化合物(3d)は、公知であるか、または、公知の化合物から容易に得られる。

使用される塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはアルカリ金属水素化物であり、好適には、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、好適には、0乃至50℃である。

反応時間は、好適には、1時間乃至24時間である。

[0044] (Bd法)

Bd法は、式(Id)において、 $Rd^1$ が $-CORd^9$ であり、 $Rd^6$ および $Rd^7$ が水素原子であり、 $Xd^1$ が単結合である化合物(Id-b)を製造する方法である。

(Bd-1工程)

Bd-1工程は、Ad法等で得られる化合物(4d)を酸で処理して、化合物(5d)を製造する工程である。

使用される酸は、例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸であり、好適には、トリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、好適には、3時間乃至24時間である。

(Bd-2工程)

Bd-2工程は、Bd-1工程で得られる化合物(5d)を、縮合剤の存在下にて公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(6d)と反応させて、化合物(Id-b)を製造する工程である。

使用される縮合剤は、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations. Second Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された縮合剤であり得る。使用される縮合剤は、例えば、

(i) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジドのような磷酸エステル類と下記塩基の組合わせ；

(ii) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類；上記カルボジイミド類と下記塩基の組合わせ；上記カルボジイミド類とN-ヒドロ



キシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシー5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物の組合わせ；

(iii) 2,2'-ジピリジル ジスルフィド、2,2'-ジベンゾチアゾリル ジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合わせ；

(iv) 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、2-ブロモ-1-エチルピリジニウム クロリドのような2-ハロゲノ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類と下記塩基の組合わせ；または、

(v) 1, 1'-オキサリルジイミダゾール、N,N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；または、

(vi) p-トルエンスルホニルクロリド、2,4,6-トリメチルスルホニルクロリド、2,4,6-トリイソプロピルスルホニルクロリドのようなスルホニルクロリド類と下記塩基の組合わせであり得、好適には、カルボジイミド類と塩基の組合わせ、2-ハロゲノ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類と塩基の組合わせ、または、スルホニルクロリド類と塩基の組合わせであり得、より好適には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと塩基の組合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージドと塩基の組合わせ、または、2,4,6-トリイソプロピルスルホニルクロリドと塩基の組合わせである。

[0045] 上記縮合剤と組合わせて使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、または、これらの混合物であり、好適には、トリエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、または、これらの混合物である。

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、好適には、3時間乃至24時間である。

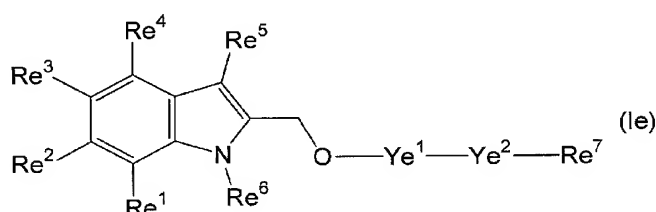
またBd-2工程は、化合物(5d)を溶媒(塩化メチレン等)中で、オキサリルクロリド、チオニルクロリド等により酸クロリドへ変換した後、塩基(例えば、トリエチルアミン等)

の存在下にて化合物(6d)もしくはアルカリ金属アルコキシドと反応させることによって行うこともできる。

[0046] さらに、LXRリガンドとして、特願2005-110908号明細書に開示された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることもできる。

一般式(Ie)

[化9]



[式中、 $Re^1$ 、 $Re^2$ 、 $Re^3$ 、および、 $Re^4$ は、同一または異なり、水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基を示し；

$Re^5$ は、水素原子を示し；

$Re^6$ は、式 $-C(=O)Re^8$  [式中、 $Re^8$ は、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、または、ハロゲン $C_1-C_4$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のフルオロもしくはクロロ基で置換された $C_1-C_4$ アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し；

$Re^7$ は、式 $-XRe^9$

[式中、 $Re^{10}$ は、式 $-C(=O)Re^{11}$  (式中、 $Re^{11}$ は、ヒドロキシル基、メキシ基、または、エトキシ基を示す)を有する基、または、

式 $-SO_2Re^{12}$  (式中、 $Re^{12}$ は、メチル基またはエチル基を示す)を有する基を示し、

$X$ は、単結合、メチレン基、または、置換メチレン基(当該置換基は、2個のフルオロ基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成してもよい)を示す。]を有する基を示し；

$Ye^1$ は、フェニル基を示し；

$Ye^2$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\alpha$ より選択される1乃至2個の基である)、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ま

たは、置換チエニル基、置換チアゾリル基もしくは置換ピリジル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha e$  より選択される1乃至2個の基である)を示し;

置換基群  $\alpha e$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、 $C_2-C_4$  アルキニル基、 $C_3-C_4$  シクロアルキル基、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩もしくはエステル。

[0047] 一般式 (Ie) の各置換基の定義における「 $C_1-C_3$  アルキル基」は、1乃至3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、または、2-プロピル基であり得、好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0048] 一般式 (Ie) の各置換基の定義における「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」は、上記と同様の  $C_1-C_6$  アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $C_2-C_6$  アルコキシ基であり、より好適には、 $C_3-C_6$  アルコキシ基であり、さらに好適には、 $C_3-C_5$  アルコキシ基(特に、2-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基または2-メチル-2-ブトキシ基)であり、最も好適には、2-メチル-2-プロポキシ基である。

[0049] 一般式 (Ie) の各置換基の定義における「ハロゲン  $C_1-C_4$  アルコキシ基」は、1乃至5個のフルオロもしくはクロロ基で置換された上記と同様の  $C_1-C_4$  アルコキシ基であり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブromoメトキシ

シ基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエトキシ基、2-プロモエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロ-1-プロポキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基、1,1,1-トリクロロ-2-プロポキシ基、4,4,4-トリフルオロ-1-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-ブトキシ基、2-トリフルオロメチル-1-プロポキシ基、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基であり得、好適には、2,2,2-トリクロロエトキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基または2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基である。

[0050] 一般式(Ie)の各置換基の定義における「 $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、または、2-メチル-2-プロピル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキル基であり、より好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

一般式(Ie)の各置換基の定義における「 $C_2-C_4$ アルケニル基」は、2乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基(1個以上の炭素-炭素二重結合を有していてもよい)であり、例えば、ビニル基、2-プロペニル基(アリル基)、または、2-ブテニル基であり得、好適には、ビニル基または2-プロペニル基である。

[0051] 一般式(Ie)の各置換基の定義における「 $C_2-C_4$ アルキニル基」は、2乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基(1個以上の炭素-炭素三重結合を有していてもよい)であり、例えば、エチニル基、2-プロピニル基、または、2-ブチニル基であり得、好適には、エチニル基または2-プロピニル基である。

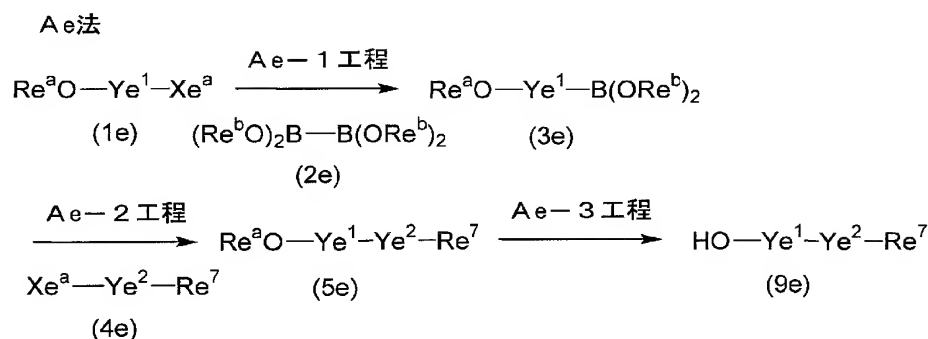
一般式(Ie)の各置換基の定義における「 $C_3-C_4$ シクロアルキル基」は、3乃至4個の炭素原子を有する環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり得、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0052] 一般式(Ie)で表される化合物は、PCT/JP2005/009142明細書に記載された上記のAc法又はBc法に従って製造することができる。ただし、Ac-7工程またはBc-6工程においては、化合物(9c)の代わりに式 $HO-Ye^1-Ye^2-Re^7$ を有する化合物(9e)

が使用される。

化合物(9e)は、下記Ae法等に従って製造することもできる。

[化10]



上記Ae法の化合物の構造式において、 $\text{Re}^7$ 、 $\text{Ye}^1$ 、および、 $\text{Ye}^2$ は、上記のものと同意義を示し、 $\text{Re}^a$ は、ヒドロキシル基の保護基を示し、好適には、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基およびフェニル基からなる群より選択される3個の基で置換されたシリル基(特に、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基またはトリイロプロピルシリル基)、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、メキシメチル基、または、アリル基であり、 $\text{Re}^b$ は、水素原子または $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基を示し、2個の $\text{Re}^b$ が一緒となってエチレン基またはトリメチレン基(当該エチレン基またはトリメチレン基は、1乃至4個のメチル基で置換されてもよい)を形成してもよく、 $\text{Xe}^a$ は、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、または、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。

[0053] (Ae法)

Ae法は、化合物(9e)を製造する方法である。

(Ae-1工程)

Ae-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(1e)を、パラジウム試薬および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(2e)と反応させて、化合物(3e)を製造する工程である。

使用されるパラジウム触媒は、好適には、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物である。また、必要に応じて適宜、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリス[2-(ジフェニルホスフィノ)エチル]ホスフィン、または、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンのようなリン配位子を使用

することができる。

使用される塩基は、例えば、酢酸アルカリ金属塩であり、好適には、酢酸カリウムである。

使用される溶媒は、好適には、エーテル類、スルホキッド類またはこれらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキッド、または、これらの混合物であり、さらに好適には、ジメチルスルホキッドまたはジオキサンである。

反応温度は、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、好適には、2時間乃至12時間である。

(Ae-2工程)

Ae-2工程は、Ae-1工程で得られる化合物(3e)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(4e)と反応させ、化合物(5e)を製造する工程である。

使用されるパラジウム触媒は、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である。

Ae-2工程において、必要に応じて適宜、リン配位子を使用してもよい。使用されるリン配位子は、好適には、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、または、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンである。

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、より好適には、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである。

使用される溶媒は、好適には、炭化水素類、アルコール類、アミド類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、トルエン、エタノール、ジメチルアセトアミド、水、または、これらの混合物であり、最も好適には、トルエンとエタノールの混合物、または、ジメチルアセトアミドと水の混合物である。

反応温度は、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、好適には、3時間乃至24時間である。

(Ae-3工程)

Ae-3工程は、Ae-2工程で得られる化合物(5e)において、Re<sup>a</sup>基の除去を行い

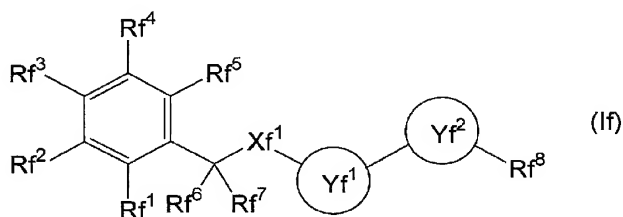
、化合物(9e)を製造する工程である。

Ae-3工程は、 $Re^a$ 基の種類に応じて常法(例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された方法)に従い行うことができる。

[0054] さらに、LXRリガンドとして、特願2004-311821号明細書及び特願2005-187686号明細書に開示された下記の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを用いることもできる。

(1) 一般式 (If)

[化11]



[式中、 $Rf^1$ は、式 $-CORf^9$  [式中、 $Rf^9$ は、 $C_1-C_{10}$ アルキル基、 $C_1-C_{10}$ アルコキシ基、ハロゲン $C_1-C_{10}$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_{10}$ アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲン基で置換された $C_1-C_{10}$ アルコキシ基を示す)、フェニル $(C_1-C_{10}$ アルコキシ)基、 $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_{10}$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基を示し；

$Rf^2$ は、水素原子、ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は同一または異なる)、または、ハロゲン基を示し；

$Rf^3$ は、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1-C_6$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_6$ アルキル基は、1乃至7個のハロゲン基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基を示す)、 $(C_1-C_4$ アルコキシ)- $(C_1-C_4$ アルキル)基、 $(C_1-C_4$ アルキルチオ)- $(C_1-C_4$ アル

キル)基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルフィニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基、[ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノ]-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基(当該アルキル基は同一または異なる)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、ハロゲノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基(当該ハロゲノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基を示す)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、または、ハロゲノ基を示し；

$\text{Rf}^4$ および $\text{Rf}^5$ は、同一または異なり、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基を示す)、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル基、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を示す)、または、ハロゲノ基を示し；

Rf<sup>6</sup>およびRf<sup>7</sup>は、同一または異なり、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基を示し;

$$\text{Rf}^8 \text{は、式} -\text{Xf}^2\text{Rf}^{10}$$

[式中、Rf<sup>0</sup>は、式-CORf<sup>1</sup>[式中、Rf<sup>1</sup>は、ヒドロキシシル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)オキシ基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)]アミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなつて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)]アミノ基、ジ(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)アミノ基、N-[(



$C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]–N–( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、N–( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–N–( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、N–[( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]–N–( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、または、ヒドロキシル( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式– $SO_2Rf^{12}$  [式中、 $Rf^{12}$ は、 $C_1-C_6$  アルキル基、( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)基、 $C_3-C_8$  シクロアルキル基、アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、[( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]アミノ基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ[( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]アミノ基、ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、N–[( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]–N–( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、N–( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–N–( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、または、N–[( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)]–N–( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式–N( $Rf^{13}$ )COR $f^{14}$  [式中、 $Rf^{13}$ は、水素原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)基、または、 $C_3-C_8$  シクロアルキル基を示し、 $Rf^{14}$ は、水素原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)基、または、 $C_3-C_8$  シクロアルキル基を示す]を有する基、

式–N( $Rf^{13}$ ) $SO_2Rf^{15}$  [式中、 $Rf^{13}$ は、上記と同意義を示し、 $Rf^{15}$ は、 $C_1-C_6$  アルキル基、( $C_3-C_8$  シクロアルキル)–( $C_1-C_6$  アルキル)基、または、 $C_3-C_8$  シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール–5–イル基を示し、

$Xf^2$ は、単結合、 $C_1-C_4$  アルキレン基、または、置換 $C_1-C_4$  アルキレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\gamma$  より選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す]を有する基を示し；

$Xf^1$ は、式–NH–、–NR $f^{16}$ – (式中、 $Rf^{16}$ は、 $C_1-C_4$  アルキル基を示す)、–O–、–S–、–SO–、または、– $SO_2$ –を有する基を示し；

$Yf^1$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha$  より選択される1乃至3個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha$  より選択される1乃至3個の基である)を示し;

$Yf^2$ は、6乃至10員アリール基、置換6乃至10員アリール基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  より選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和環状炭化水素基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和環状炭化水素基におけるベンゼン環部分に結合する)、置換9乃至10員不飽和環状炭化水素基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和環状炭化水素基におけるベンゼン環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  より選択される1乃至3個の基である)、5乃至10員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5乃至10員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  より選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合する)、または、置換9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  より選択される1乃至3個の基である)を示し;

置換基群  $\alpha$  は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、および、ハロゲノ基からなる群を示し;

置換基群  $\beta$  は、 $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ アルキル)基、カルボキシ( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルコキシ)カルボニル-( $C_1-C_6$ アルキル)基、ハロゲノ $C_1-C_6$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_6$ アルキル基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基を示す)、( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、 $C_2-C_7$ アルケニル基、 $C_2-C_7$ アルキニル基、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲノ $C_1-C_6$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $C_1-C_6$ アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_6$ アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $C_3-C_8$ シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ ア

ルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、 $N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、( $C_1-C_6$  アルキル)カルボニルアミノ基、( $C_3-C_8$  シクロアルキル)カルボニルアミノ基、 $N-[(C_1-C_6$  アルキル)カルボニル]- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、 $N-[(C_3-C_8$  シクロアルキル)カルボニル]- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $N-(C_1-C_6$  アルキルスルホニル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、 $N-(C_1-C_6$  アルキルスルホニル)- $N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、ホルミル基、( $C_1-C_6$  アルキル)カルボニル基、カルボキシル基、( $C_1-C_6$  アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、( $C_1-C_6$  アルキルアミノ)カルボニル基、( $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ)カルボニル基、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、 $N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、および、ハロゲン基からなる群を示し;

置換基群  $\gamma$  は、 $C_1-C_6$  アルキル基、ヒドロキシ( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_1-C_6$  アルコキシ)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、メルカプト( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_1-C_6$  アルキルチオ)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_1-C_6$  アルキルスルフィニル)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_1-C_6$  アルキルスルホニル)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、アミノ( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_1-C_6$  アルキルアミノ)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、( $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ)-( $C_1-C_6$  アルキル)基、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ-( $C_1-C_6$  アルキル)基(当該アルキル基は、同一または異なり、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ部分の2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ-( $C_1-C_6$  アルキル)基、 $[N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ]-( $C_1-C_6$  アルキル)基、ヒドロキシル基、 $C_1$

$C_6$  アルコキシ基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、 $C_1-C_6$  アルキルチオ基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルチオ基、 $C_1-C_6$  アルキルスルフィニル基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニル基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、 $N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、および、ハロゲノ基からなる群を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩もしくはエステル。

[0055] 本発明の上記の(1)の一般式(I<sub>f</sub>)で表される化合物において好適な化合物は、例えば、

(2)  $Rf^1$  が、式  $-CORf^{9a}$  [式中、 $Rf^{9a}$  は、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_8$  アルコキシ基、ハロゲノ  $C_1-C_6$  アルコキシ基(当該ハロゲノ  $C_1-C_6$  アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_6$  アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基であり；

$Rf^2$  が、水素原子、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、フルオロ基、または、クロロ基であり；

$Rf^3$  が、水素原子、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、 $C_2-C_4$  アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_4$  アルキルチオ基、 $C_1-C_4$  アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_4$  アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$  アルキル)アミノ基(当該アルキル

基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒に  
なって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の  
原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、フルオロ基、クロ  
ロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、同一または異なり、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメ  
チル基、メキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、同一または異なり、水素原子またはメチル基であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2a}Rf^{10a}$

[式中、 $Rf^{10a}$ は、式 $-CORf^{11a}$ [式中、 $Rf^{11a}$ は、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)オキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ  
基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、[( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)  
]アミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキ  
ル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒に  
となって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個  
の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ヒドロキシルア  
ミノ基、または、ヒドロキシル( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式 $-SO_2Rf^{12a}$ [式中、 $Rf^{12a}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$   
アルキル)基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、[( $C_3-C_6$   
シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)]アミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、ま  
たは、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当  
該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子およ  
び硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘ  
テロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基、

式 $-N(Rf^{13a})CORf^{14a}$ [式中、 $Rf^{13a}$ は、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_5$ シク  
ロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基、または、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基を示し、 $Rf^{14a}$ は  
、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_5$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基、ま  
たは、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基を示す]を有する基、

式 $-N(Rf^{13a})SO_2Rf^{15a}$ [式中、 $Rf^{13a}$ は、上記と同意義を示し、 $Rf^{15a}$ は、 $C_1-C_4$ アルキ

ル基、( $C_3-C_5$  シクロアルキル)–( $C_1-C_2$  アルキル)基、または、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール–5–イル基を示し、

$Xf^{2a}$ は、単結合、 $C_1-C_2$  アルキレン基、または、置換 $C_1-C_2$  アルキレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\gamma f1$  より選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す。]を有する基であり、

$Xf^1$ が、式–NH–、–O–または–S–を有する基であり、

$Yf^1$ が、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha f1$  より選択される1乃至2個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、または、ピリダジニル基を示す)、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、または、ピリダジニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha f1$  より選択される1乃至2個の基である)であり、

$Yf^2$ が、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$  より選択される1乃至3個の基である)、インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基におけるベンゼン環部分に結合する)、置換インダニル基もしくは置換テトラヒドロナフチル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基におけるベンゼン環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$  より選択される1乃至3個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、または、ピリミジニル基を示す)、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、または、ピリミジニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$  より選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結

合し、当該不飽和ヘテロシクリル基は、インドリニル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロキノリル基、または、クロマニル基を示す)、または、置換9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、Yf<sup>1</sup>は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合し、当該不飽和ヘテロシクリル基は、インドリニル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロキノリル基、または、クロマニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群βf1より選択される1乃至3個の基である)であり;

置換基群αf1は、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群βf1は、C<sub>1-6</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)基、カルボキシ(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)基、(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニル-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)基、ハロゲンC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル基(当該ハロゲンC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換されたC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す)、(C<sub>3-6</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)基、C<sub>2-5</sub>-C<sub>2-5</sub>アルケニル基、C<sub>2-5</sub>-C<sub>2-5</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ハロゲンC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基(当該ハロゲンC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換されたC<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基を示す)、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-6</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノ基、ジ(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ホルミルアミノ基、(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)カルボニルアミノ基、(C<sub>3-6</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)カルボニルアミノ基、N-[(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)カルボニル]-N-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、N-[(C<sub>3-6</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)カルボニル]-N-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、N-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル)-N-(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、ホルミル基、(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C<sub>1-4</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一ま

たは異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、クロロ基、および、ブロモ基からなる群であり;

置換基群  $\gamma f1$  は、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、シクロプロピルアミノメチル基、シクロプロピルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基、ジシクロプロピルアミノメチル基、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、シクロプロピルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である(1)に記載された化合物、

[0056] (3)  $Rf^d$  が、式  $-CORf^{9b}$  [式中、 $Rf^{9b}$  は、 $C_1-C_6$  アルコキシ基またはハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ基を示す)を示す]を有する基であり;

$Rf^2$  が、水素原子またはヒドロキシル基であり;

$Rf^3$  が、水素原子、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、フルオロ基、または、クロロ基であり;

$Rf^4$  および  $Rf^5$  が、同一または異なり、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^6$  および  $Rf^7$  が、同一または異なり、水素原子またはメチル基であり;

$Rf^8$  が、式  $-Xf^{2b}Rf^{10b}$

[式中、 $Rf^{10b}$  は、式  $-CORf^{11b}$  [式中、 $Rf^{11b}$  は、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、( $C_3-C_5$  シクロアルキル)-( $C_1-C_2$  アルキル)オキシ基、 $C_3-C_5$  シクロアルキルオキシ



基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、または、ヒドロキシルアミノ基を示す]を有する基、

式 $-\text{SO}_2\text{Rf}^{12b}$ [式中、 $\text{Rf}^{12b}$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、 $(\text{C}_3-\text{C}_5$ シクロアルキル)- $(\text{C}_1-\text{C}_2$ アルキル)基、または、 $\text{C}_3-\text{C}_5$ シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール-5-イル基を示し、

$\text{Xf}^{2b}$ は、単結合、メチレン基、エチレン基、または、置換メチレン基もしくは置換エチレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\gamma f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す]を有する基であり；

$\text{Xf}^1$ が、式 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を有する基であり；

$\text{Yf}^1$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f$ 2より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、チエニル基(当該チエニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位である)、置換チエニル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f2$ より選択される1個の基であり、当該チエニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位である)、ピリジル基(当該ピリジル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位、または、3および6位である)、または、置換ピリジル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f2$ より選択される1個の基であり、当該ピリジル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位、または、3および6位である)であり；

$\text{Yf}^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該フェニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、チエニル基(当該チエニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、2および5位である)、置換チエニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該チエニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、2および5位

である)、チアゾリル基(当該チアゾリル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、置換チアゾリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該チアゾリル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、ピリジル基(当該ピリジル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、または、置換ピリジル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該ピリジル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)であり;

置換基群 $\alpha f2$ は、メチル基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群 $\beta f2$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、 $C_2-C_4$ アルケニル基、 $C_2-C_4$ アルキニル基、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基、ヒドロキシル基、メキシ基、エトキシ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群 $\gamma f2$ は、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、メキシメチル基、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基、メキシ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である(1)に記載された化合物、

[0057] (4)  $Rf^1$ が、式 $-CORf^{9c}$ (式中、 $Rf^{9c}$ は、 $C_3-C_5$ アルコキシ基を示す)を有する基であり;

$Rf^2$ が、ヒドロキシル基であり;

$Rf^3$ が、メチル基、エチル基、2-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、シクロプロピル基、または、ビニル基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、水素原子であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、水素原子であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2c}Rf^{10c}$

[式中、 $Rf^{10c}$ は、式 $-CORf^{11c}$ (式中、 $Rf^{11c}$ は、ヒドロキシル基またはメキシ基を示す)を有する基、または、

式 $-SO_2Rf^{12c}$ (式中、 $Rf^{12c}$ は、メチル基を示す)を有する基を示し、

$Xf^{2c}$ は、単結合、メチレン基、または、置換メチレン基(当該置換基は、1個のヒドロキシメチル基であるか、または、2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成する)を示す。]を有する基であり;

$Xf^1$ が、式 $-O-$ を有する基であり;

$Yf^1$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Xf^1$ および $Yf^2$ の置換位置は、1および4位である)であり;

$Yf^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、または、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ 、 $Rf^8$ および置換基群  $\beta f3$ より選択される基の置換位置は、それぞれ、1、3および2位である)であり;

置換基群  $\beta f3$ は、メチル基、エチル基、2-プロピル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、メキシ基、メタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である(1)に記載された化合物、

[0058] (5)  $Rf^1$ が、式 $-CORf^{9d}$ (式中、 $Rf^{9d}$ は、2-メチル-2-プロポキシ基を示す)を有する基であり;

$Rf^2$ が、ヒドロキシル基であり;

$Rf^3$ が、トリフルオロメチル基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、水素原子であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、水素原子であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2d}Rf^{10d}$

[式中、 $Rf^{10d}$ は、式 $-CORf^{11d}$ (式中、 $Rf^{11d}$ は、ヒドロキシル基を示す)を有する基を示し、

$Xf^{2d}$ は、メチレン基、または、置換メチレン基(当該2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成する)を示す。]を有する基であり;

$Xf^d$ が、式—O—を有する基であり;

$Yf^d$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Xf^d$ および $Yf^2$ の置換位置は、1および4位である)であり;

$Y^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Yf^d$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^d$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、または、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^d$ 、 $Rf^8$ および置換基群  $\beta f3$ より選択される基の置換位置は、それぞれ、1、3および2位である)である(1)に記載された化合物、または、

- [0059] (6) (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—1, 1'—ビフェニル—4—イル)酢酸、  
 1—(4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—1, 1'—ビフェニル—4—イル)シクロプロパンカルボン酸、  
 2—(4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—1, 1'—ビフェニル—4—イル)—3—ヒドロキシプロパン酸、  
 (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—2—メチル—1, 1'—ビフェニル—3—イル)酢酸、  
 (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—2—メチル—1, 1'—ビフェニル—4—イル)酢酸、  
 (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—2—クロロ—1, 1'—ビフェニル—4—イル)酢酸、  
 (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—3—フルオロ—1, 1'—ビフェニル—4—イル)酢酸、  
 (4'—{[2—(tert—ブトキシカルボニル)—3—ヒドロキシ—4—(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}—3—クロロ—1, 1'—ビフェニル—4—イル)酢酸、

1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

tert-ブチル 6-[(2'-エチル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]メチル]-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-エチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ホルミル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、および、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

からなる群より選択される(1)に記載された化合物である。

[0060] 一般式(If)のRf<sup>9</sup>における「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基」は、1乃至10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチ

ル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1,1-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3-ヘプチル基、4-ヘプチル基、3-メチル-3-ヘキシル基、3-エチル-3-ペンチル基、3-オクチル基、4-オクチル基、3-エチル-3-ヘキシル基、4-ノニル基、5-ノニル基、4-エチル-4-ヘプチル基、4-デシル基、5-デシル基、または、4-(1-プロピル)-4-ヘプチル基であり得、好適には、 $C_1-C_6$ アルキル基であり、より好適には、 $C_2-C_6$ アルキル基であり、さらに好適には、 $C_3-C_5$ アルキル基である。

[0061] 一般式(If)の $Rf^9$ における「 $C_1-C_{10}$ アルコキシ基」は、上記 $C_1-C_{10}$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基、1-ヘプチルオキシ基、3-ヘプチルオキシ基、4-ヘプチルオキシ基、3-メチル-3-ヘキシルオキシ基、3-エチル-3-ペンチルオキシ基、3-オクチルオキシ基、4-オクチルオキシ基、3-エチル-3-ヘキシルオキシ基、4-ノニルオキシ基、5-ノニルオキシ基、4-エチル-4-ヘプチルオキシ基、4-デシルオキシ基、5-デシルオキシ基、または、4-(1-プロピル)-4-ヘプチルオキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_8$ アルコキシ基であり、より好適には、 $C_1-C_6$ アルコキシ基であり、さらに好適には、 $C_2-C_6$ アルコキシ基であり、さらにより好適には、 $C_3-C_6$ アルコキシ基であり、特に好適には、 $C_3-C_5$ アルコキシ基(特に、2-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基または2-メチル-2-ブトキシ基)であり、最も好適には、2-メチル-2-プロポキシ基である。

[0062] 一般式(If)の $Rf^4$ 、 $Rf^5$ 、 $Rf^{16}$ 、および、置換基群 $\alpha'$ 等における「 $C_1-C_4$ アルキル基」は、1乃至4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メ

チル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、または、2-メチル-2-プロピル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキル基であり、より好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

一般式 (If) の  $Rf^2$ 、 $Rf^4$ 、 $Rf^5$ 、および、置換基群  $\alpha f$  における「 $C_1-C_4$ アルコキシ基」は、1個の上記  $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、メキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、または、2-メチル-2-プロポキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルコキシ基であり、より好適には、メキシ基またはエトキシ基であり、最も好適には、メキシ基である。

[0063] 一般式 (If) の  $Rf^9$  における「ハロゲン  $C_1-C_{10}$ アルコキシ基」は、1乃至7個の下記ハロゲン基で置換された上記  $C_1-C_{10}$ アルコキシ基であり、例えば、フルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、ジクロロメキシ基、ジブromoメキシ基、トリフルオロメキシ基、トリクロロメキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブromoエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロ-1-プロポキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基、1,1,1-トリクロロ-2-プロポキシ基、4,4,4-トリフルオロ-1-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-ブトキシ基、2-トリフルオロメチル-1-プロポキシ基、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基、5,5,5-トリフルオロ-1-ペンチルオキシ基、5,5,5-トリフルオロ-2-ペンチルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-3-ペンチルオキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-3-メチル-2-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブトキシ基、6,6,6-トリフルオロ-1-ヘキシルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2-ヘキシルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-3-ヘキシルオキシ基、5,5,5-トリフルオロ-2-メチル-1-ペンチルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-3-メチル-3-ペンチルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2-エチル-1-ブトキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2,3-ジメチル-1-ブトキシ基、7,7,7-トリフルオロ-1-ヘプチルオキシ基、7,7,7-トリフルオロ-3-ヘプチルオキシ基、

1,1,1-トリフルオロ-4-ヘプチルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-3-メチル-3-ヘキシルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-3-エチル-3-ペンチルオキシ基、8,8,8-トリフルオロ-3-オクチルオキシ基、8,8,8-トリフルオロ-4-オクチルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-3-エチル-3-ヘキシルオキシ基、9,9,9-トリフルオロ-4-ノニルオキシ基、9,9,9-トリフルオロ-5-ノニルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-4-エチル-4-ヘプチルオキシ基、9,9,9-トリフルオロ-4-デシルオキシ基、9,9,9-トリフルオロ-5-デシルオキシ基、または、1,1,1-トリフルオロ-4-(1-プロピル)-4-ヘプチルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン $C_1-C_6$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_6$ アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲン基で置換された $C_1-C_6$ アルコキシ基を示す)であり、より好適には、ハロゲン $C_1-C_4$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_1-C_4$ アルコキシ基を示す)であり、さらに好適には、ハロゲン $C_3-C_4$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_3-C_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_3-C_4$ アルコキシ基を示す)であり、最も好適には、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基または2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基である。

- [0064] 一般式(If)の $Rf^9$ における「フェニル( $C_1-C_{10}$ アルコキシ)基」は、1個のフェニル基で置換された上記 $C_1-C_{10}$ アルコキシ基であり、例えば、フェニルメトキシ基、フェニルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基、1-フェニル-2-プロポキシ基、4-フェニル-1-ブトキシ基、1-フェニル-2-ブトキシ基、3-フェニル-2-メチル-1-プロポキシ基、1-フェニル-2-メチル-2-プロポキシ基、5-フェニル-1-ペンチルオキシ基、5-フェニル-2-ペンチルオキシ基、1-フェニル-3-ペンチルオキシ基、4-フェニル-2-メチル-2-ブトキシ基、4-フェニル-3-メチル-2-ブトキシ基、4-フェニル-2-メチル-2-ブトキシ基、6-フェニル-1-ヘキシルオキシ基、6-フェニル-2-ヘキシルオキシ基、6-フェニル-3-ヘキシルオキシ基、5-フェニル-2-メチル-1-ペンチルオキシ基、1-フェニル-3-メチル-3-ペンチルオキシ基、4-フェニル-2-エチル-1-ブトキシ基、4-フェニル-2,3-ジメチル-1-ブトキシ基、7-フェニル-1-ヘプチルオキシ基、7-フェニル-3-ヘプチルオキシ基、1-フェニル-4-ヘプチルオキシ基、6-フェニル-



ル-3-メチル-3-ヘキシルオキシ基、1-フェニル-3-エチル-3-ペンチルオキシ基、8-フェニル-3-オクチルオキシ基、8-フェニル-4-オクチルオキシ基、6-フェニル-3-エチル-3-ヘキシルオキシ基、9-フェニル-4-ノニルオキシ基、1-フェニル-5-ノニルオキシ基、1-フェニル-4-エチル-4-ヘプチルオキシ基、9-フェニル-4-デシルオキシ基、1-フェニル-5-デシルオキシ基、または、1-フェニル-4-(1-プロピル)-4-ヘプチルオキシ基であり得、好適には、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基であり、より好適には、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)基であり、さらに好適には、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ)基であり、最も好適には、フェニルメトキシ基または1-フェニルエトキシ基である。

- [0065] 一般式(If)のRf<sup>9</sup>における「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ基」は、1個の上記C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基、2-プロピルアミノ基、1-ブチルアミノ基、2-ブチルアミノ基、2-メチル-1-プロピルアミノ基、2-メチル-2-プロピルアミノ基、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、1-ヘプチルアミノ基、3-ヘプチルアミノ基、4-ヘプチルアミノ基、3-メチル-3-ヘキシルアミノ基、3-エチル-3-ペンチルアミノ基、3-オクチルアミノ基、4-オクチルアミノ基、3-エチル-3-ヘキシルアミノ基、4-ノニルアミノ基、5-ノニルアミノ基、4-エチル-4-ヘプチルアミノ基、4-デシルアミノ基、5-デシルアミノ基、または、4-(1-プロピル)-4-ヘプチルアミノ基であり得、好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基であり、より好適には、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基であり、さらに好適には、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基であり、さらにより好適には、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>アルキルアミノ基(特に、2-プロピルアミノ基、2-メチル-2-プロピルアミノ基または2-メチル-2-ブチルアミノ基)であり、最も好適には、2-メチル-2-プロピルアミノ基である。

- [0066] 一般式(If)のRf<sup>9</sup>における「ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)アミノ基」は、同一または異なる2個

の上記C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基[例えば、N-(1-プロピル)-N-メチルアミノ基等]、メチルブチルアミノ基[例えば、N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基等]、N-メチル-N-(2-メチル-2-ブチル)アミノ基、N-メチル-N-(3-メチル-3-ペンチル)アミノ基、N-メチル-N-(3-エチル-3-ペンチル)アミノ基、N-メチル-N-(3-エチル-3-ヘキシル)アミノ基、N-メチル-N-(4-エチル-4-ヘプチル)アミノ基、N-メチル-N-[4-(1-プロピル)-4-ヘプチル]アミノ基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基[例えば、N-(1-プロピル)-N-エチルアミノ基等]、N-エチル-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、N-エチル-N-(2-メチル-2-ブチル)アミノ基、N-エチル-N-(3-メチル-3-ペンチル)アミノ基、N-エチル-N-(3-エチル-3-ペンチル)アミノ基、ジプロピルアミノ基[例えば、ジ(1-プロピル)アミノ基、ジ(2-プロピル)アミノ基等]、N-(1-プロピル)-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、ジブチルアミノ基[例えば、ジ(1-ブチル)アミノ基、ジ(2-ブチル)アミノ基等]、ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノ基、ジ(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、N-(1-ブチル)-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、ジペンチルアミノ基[例えば、ジ(1-ペンチル)アミノ基、ジ(2-ペンチル)アミノ基、ジ(3-ペンチル)アミノ基等]、ジ(2-メチル-1-ブチル)アミノ基、ジ(2-エチル-1-プロピル)アミノ基、N-(1-ペンチル)-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基[例えば、ジ(1-ヘキシル)アミノ基、ジ(2-ヘキシル)アミノ基、ジ(3-ヘキシル)アミノ基等]、ジ(2-メチル-1-ペンチル)アミノ基、ジ(3-メチル-1-ペンチル)アミノ基、ジ(4-メチル-1-ペンチル)アミノ基、ジ(2-メチル-2-ペンチル)アミノ基、ジ(3-メチル-2-ペンチル)アミノ基、ジ(4-メチル-2-ペンチル)アミノ基、ジ(2,2-ジメチル-1-ブチル)アミノ基、ジ(3,3-ジメチル-1-ブチル)アミノ基、ジ(2,3-ジメチル-1-ブチル)アミノ基、ジ(2-エチル-1-ブチル)アミノ基、N-(1-ヘキシル)-N-(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、ジヘプチルアミノ基[例えば、ジ(1-ヘプチル)アミノ基、ジ(2-ヘプチル)アミノ基等]、ジ(3-エチル-3-ペンチル)アミノ基、ジオクチルアミノ基[例えば、ジ(1-オクチル)アミノ基、ジ(2-オクチル)アミノ基、ジ(4

ーオクチル)アミノ基等]、ジ(3-エチル-3-ヘキシル)アミノ基、ジノニルアミノ基[例えば、ジ(5-ノニル)アミノ基等]、ジ(4-エチル-4-ヘプチル)アミノ基、ジデシルアミノ基[例えば、ジ(5-デシル)アミノ基等]、または、ジ[4-(1-プロピル)-4-ヘプチル]アミノ基であり得、好適には、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基であり、より好適には、ジ( $C_2-C_6$  アルキル)アミノ基または $N-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N-(C_2-C_6 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、さらに好適には、ジ( $C_3-C_6$  アルキル)アミノ基または $N-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N-(C_3-C_6 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、さらにより好適には、ジ( $C_3-C_5$  アルキル)アミノ基または $N-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N-(C_3-C_5 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、最も好適には、 $N$ -メチル- $N$ -(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、 $N$ -エチル- $N$ -(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、 $N$ -(1-プロピル)- $N$ -(2-メチル-2-プロピル)アミノ基、 $N$ -(1-ブチル)- $N$ -(2-メチル-2-プロピル)アミノ基またはジ(2-メチル-2-プロピル)アミノ基である。また、「ジ( $C_1-C_{10}$  アルキル)アミノ基」は、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよく、この5乃至7員飽和ヘテロシクリル基は、例えば、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、または、パーヒドロアゼピニル基であり得、好適には、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至2個の原子を含有する5乃至6員飽和ヘテロシクリル基であり、より好適には、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、または、チオモルホリニル基であり、さらに好適には、ピペリジル基またはモルホリニル基である。

[0067] 一般式 (If) の  $Rf^2$ 、 $Rf^4$ 、 $Rf^5$ 、および、置換基群  $\alpha$  fl における「ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基」は、1乃至5個の下記ハロゲノ基で置換された上記  $C_1-C_4$  アルキル基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブromoメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブromoエチル基、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブ

チル基、または、4,4,4-トリフルオロブチル基であり得、好適には、ハロゲン $C_1-C_2$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_2$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_1-C_2$ アルキル基を示す)であり、より好適には、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、または、ペンタフルオロエチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

[0068] 一般式(If)の $Rf^2$ における「 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基」は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基(例えば、1-プロピルアミノ基、2-プロピルアミノ基)、1-ブチルアミノ基、2-ブチルアミノ基、2-メチル-1-プロピルアミノ基、または、2-メチル-2-プロピルアミノ基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキルアミノ基であり、より好適には、メチルアミノ基またはエチルアミノ基であり、最も好適には、メチルアミノ基である。

[0069] 一般式(If)の $Rf^2$ における「ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基」は、同一または異なる2個の上記 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基[例えば、N-(1-プロピル)-N-メチルアミノ基等]、メチルブチルアミノ基[例えば、N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ基等]、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基[例えば、N-(1-プロピル)-N-エチルアミノ基等]、ジプロピルアミノ基[例えば、ジ(1-プロピル)アミノ基、ジ(2-プロピル)アミノ基等]、ジ(1-ブチル)アミノ基、ジ(2-ブチル)アミノ基、ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノ基、または、ジ(2-メチル-2-プロピル)アミノ基であり得、好適には、ジ( $C_1-C_3$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)であり、より好適には、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、または、ジプロピルアミノ基であり、さらに好適には、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基であり、最も好適には、ジメチルアミノ基である。

[0070] 一般式(If)の $Rf^2$ 、 $Rf^3$ 、 $Rf^4$ 、 $Rf^5$ 、置換基群 $\alpha f$ 、置換基群 $\beta f$ 、および、置換基群 $\gamma f$ における「ハロゲン基」は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、または、ヨード基であり得、好適には、フルオロ基、クロロ基またはブロモ基であり、より好適には、フルオロ基またはクロロ基であり、最も好適には、フルオロ基である。

[0071] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、 $Rf^{12}$ 、 $Rf^{13}$ 、 $Rf^{14}$ 、 $Rf^{15}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「 $C_1-C_6$  アルキル基」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、または、2,3-ジメチル-1-ブチル基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキル基であり、より好適には、 $C_1-C_3$  アルキル基 (特に、メチル基、エチル基またはプロピル基) であり、さらに好適には、メチル基またはエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0072] 一般式 (If) の  $Rf^3$  および置換基群  $\beta f$  における「ハロゲノ  $C_1-C_6$  アルキル基」は、1乃至7個の上記ハロゲノ基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブロモエチル基、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、5,5,5-トリフルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基、または、6,6,6-トリフルオロヘキシル基であり得、好適には、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基 (当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す) であり、より好適には、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基 (当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す) であり、さらにより好適には、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、または、ペンタフルオロエチル基であり、特に好適には、トリフルオロメチル基または2,2,2-トリフルオロエチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

[0073] 一般式 (If) の  $Rf^3$  における「( $C_1-C_4$  アルコキシ)-( $C_1-C_4$  アルキル)基」は、1個の上

記 $C_1-C_4$ アルコキシ基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、(1-プロポキシ)メチル基、(2-プロポキシ)メチル基、(1-ブトキシ)メチル基、(2-ブトキシ)メチル基、(2-メチル-2-プロポキシ)メチル基、メキシエチル基、エトキシエチル基、(1-プロポキシ)エチル基、(2-プロポキシ)エチル基、(1-ブトキシ)エチル基、(2-ブトキシ)エチル基、(2-メチル-2-プロポキシ)エチル基、メキシ(1-プロピル)基、エトキシ(1-プロピル)基、(1-プロポキシ)-(1-プロピル)基、(1-ブトキシ)-(1-プロピル)基、メキシ(1-ブチル)基、エトキシ(1-ブチル)基、(1-プロポキシ)-(1-ブチル)基、または、(1-ブトキシ)-(1-ブチル)基であり得、好適には、( $C_1-C_2$ アルコキシ)-( $C_1-C_2$ アルキル)基であり、より好適には、メキシメチル基またはエトキシメチル基であり、最も好適には、メキシメチル基である。

[0074] 一般式(If)の $Rf^3$ における「( $C_1-C_4$ アルキルチオ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基」の $C_1-C_4$ アルキルチオ部分は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたメルカプト基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、または、2-メチル-2-プロピルチオ基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキルチオ基であり、より好適には、メチルチオ基またはエチルチオ基であり、最も好適には、メチルチオ基である。

[0075] 一般式(If)の $Rf^3$ における「( $C_1-C_4$ アルキルチオ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基」は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキルチオ基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、(1-プロピルチオ)メチル基、(2-プロピルチオ)メチル基、(1-ブチルチオ)メチル基、(2-ブチルチオ)メチル基、(2-メチル-2-プロピルチオ)メチル基、メチルチオエチル基、エチルチオエチル基、(1-プロピルチオ)エチル基、(2-プロピルチオ)エチル基、(1-ブチルチオ)エチル基、(2-ブチルチオ)エチル基、(2-メチル-2-プロピルチオ)エチル基、メチルチオ(1-プロピル)基、エチルチオ(1-プロピル)基、(1-プロピルチオ)-(1-プロピル)基、(1-ブチルチオ)-(1-プロピル)基、メチルチオ(1-ブチル)基、エチルチオ(1-ブチル)基、(1-プロピルチオ)-(1-ブチル)基、または、(1-ブチルチオ)-(1-ブチル)基であり得、好適には、( $C_1-C_2$ アルキルチオ)-( $C_1-C_2$ アルキル)基であり、より好適

には、メチルチオメチル基またはエチルチオメチル基であり、最も好適には、メチルチオメチル基である。

[0076] 一般式 (If) の  $R^3$  における「 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル」- $(C_1-C_4)$ アルキル基」の  $C_1-C_4$ アルキルスルフィニル部分は、1個の上記  $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたスルフィニル基 ( $-SO-$ ) であり、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基、または、2-メチル-2-プロピルスルフィニル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキルスルフィニル基であり、より好適には、メチルスルフィニル基またはエチルスルフィニル基であり、最も好適には、メチルスルフィニル基である。

[0077] 一般式 (If) の  $R^3$  における「 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル」- $(C_1-C_4)$ アルキル基」は、1個の上記  $C_1-C_4$ アルキルスルフィニル基で置換された上記  $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、メチルスルフィニルメチル基、エチルスルフィニルメチル基、(1-プロピルスルフィニル)メチル基、(2-プロピルスルフィニル)メチル基、(1-ブチルスルフィニル)メチル基、(2-ブチルスルフィニル)メチル基、(2-メチル-2-プロピルスルフィニル)メチル基、メチルスルフィニルエチル基、エチルスルフィニルエチル基、(1-プロピルスルフィニル)エチル基、(2-プロピルスルフィニル)エチル基、(1-ブチルスルフィニル)エチル基、(2-ブチルスルフィニル)エチル基、(2-メチル-2-プロピルスルフィニル)エチル基、メチルスルフィニル(1-プロピル)基、エチルスルフィニル(1-プロピル)基、(1-プロピルスルフィニル)-(1-プロピル)基、(1-ブチルスルフィニル)-(1-プロピル)基、メチルスルフィニル(1-ブチル)基、エチルスルフィニル(1-ブチル)基、(1-プロピルスルフィニル)-(1-ブチル)基、または、(1-ブチルスルフィニル)-(1-ブチル)基であり得、好適には、 $(C_1-C_2)$ アルキルスルフィニル」- $(C_1-C_2)$ アルキル基であり、より好適には、メチルスルフィニルメチル基またはエチルスルフィニルメチル基であり、最も好適には、メチルスルフィニルメチル基である。

[0078] 一般式 (If) の  $R^3$  における「 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル」- $(C_1-C_4)$ アルキル基」の  $C_1-C_4$ アルキルスルホニル部分は、1個の上記  $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたスルホニル基 ( $-SO_2-$ ) であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-

プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、または、2-メチル-2-プロパンスルホニル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$ アルキルスルホニル基であり、より好適には、メタンスルホニル基またはエタンスルホニル基であり、最も好適には、メタンスルホニル基である。

[0079] 一般式 (If) の $Rf^3$ における「( $C_1-C_4$ アルキルスルホニル)-( $C_1-C_4$ アルキル)基」は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキルスルホニル基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、(1-プロパンスルホニル)メチル基、(2-プロパンスルホニル)メチル基、(1-ブタンスルホニル)メチル基、(2-ブタンスルホニル)メチル基、(2-メチル-2-プロパンスルホニル)メチル基、メタンスルホニルエチル基、エタンスルホニルエチル基、(1-プロパンスルホニル)エチル基、(2-プロパンスルホニル)エチル基、(1-ブタンスルホニル)エチル基、(2-ブタンスルホニル)エチル基、(2-メチル-2-プロパンスルホニル)エチル基、メタンスルホニル(1-プロピル)基、エタンスルホニル(1-プロピル)基、(1-プロパンスルホニル)-(1-プロピル)基、(1-ブタンスルホニル)-(1-プロピル)基、メタンスルホニル(1-ブチル)基、エタンスルホニル(1-ブチル)基、(1-プロパンスルホニル)-(1-ブチル)基、または、(1-ブタンスルホニル)-(1-ブチル)基であり得、好適には、( $C_1-C_2$ アルキルスルホニル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基であり、より好適には、メタンスルホニルメチル基またはエタンスルホニルメチル基であり、最も好適には、メタンスルホニルメチル基である。

[0080] 一般式 (If) の $Rf^3$ における「( $C_1-C_4$ アルキルアミノ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基」は、1個の上記 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基で置換された上記 $C_1-C_4$ アルキル基であり、例えば、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、(1-プロピルアミノ)メチル基、(2-プロピルアミノ)メチル基、(1-ブチルアミノ)メチル基、(2-ブチルアミノ)メチル基、(2-メチル-2-プロピルアミノ)メチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、(1-プロピルアミノ)エチル基、(2-プロピルアミノ)エチル基、(1-ブチルアミノ)エチル基、(2-ブチルアミノ)エチル基、(2-メチル-2-プロピルアミノ)エチル基、メチルアミノ(1-プロピル)基、エチルアミノ(1-プロピル)基、(1-プロピルアミノ)-(1-プロピル)基、(1-ブチルアミノ)-(1-プロピル)基、メチルアミノ(1-ブチル)基、エチルアミ



ノ(1-ブチル)基、(1-プロピルアミノ)-(1-ブチル)基、または、(1-ブチルアミノ)-(1-ブチル)基であり得、好適には、 $(C_1-C_2 \text{ アルキルアミノ})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ 基であり、より好適には、メチルアミノメチル基またはエチルアミノメチル基であり、最も好適には、メチルアミノメチル基である。

[0081] 一般式 (If) の  $R^f$  における「ジ( $C_1-C_4$  アルキルアミノ)-( $C_1-C_4$  アルキル)基」は、同一または異なる2個の上記  $C_1-C_4$  アルキルアミノ基で置換された上記  $C_1-C_4$  アルキル基であり、例えば、ジメチルアミノメチル基、メチルエチルアミノメチル基、メチルプロピルアミノメチル基[例えば、 $[N-(1-プロピル)-N-メチルアミノ]$ メチル基等]、メチルブチルアミノメチル基[例えば、 $[N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ]$ メチル基等]、ジエチルアミノメチル基、エチルプロピルアミノメチル基[例えば、 $[N-(1-プロピル)-N-エチルアミノ]$ メチル基等]、ジプロピルアミノメチル基[例えば、ジ(1-プロピル)アミノメチル基、ジ(2-プロピル)アミノメチル基等]、ジブチルアミノメチル基[例えば、ジ(1-ブチル)アミノメチル基、ジ(2-ブチル)アミノメチル基]、ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノメチル基、ジ(2-メチル-2-プロピル)アミノメチル基、ジメチルアミノエチル基[例えば、2-ジメチルアミノエチル基等]、メチルエチルアミノエチル基[例えば、2-( $N-メチル-N-エチルアミノ$ )エチル基等]、メチルプロピルアミノエチル基[例えば、2- $[N-メチル-N-(1-プロピル)アミノ]$ エチル基等]、メチルブチルアミノエチル基[例えば、2- $[N-メチル-N-(1-ブチル)アミノ]$ エチル基等]、ジエチルアミノエチル基(例えば、2-ジエチルアミノエチル基等)、エチルプロピルアミノエチル基[例えば、2- $[N-(1-プロピル)-N-エチルアミノ]$ エチル基等]、ジプロピルアミノエチル基[例えば、2- $[ジ(1-プロピル)アミノ]$ エチル基等]、ジブチルアミノエチル基[例えば、2-ジ(1-ブチル)アミノエチル基等]、ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノエチル基[例えば、2-ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノエチル基等]、ジ(2-メチル-2-プロピル)アミノエチル基[例えば、2-ジ(2-メチル-2-プロピル)アミノエチル基等]、ジメチルアミノプロピル基[例えば、3-ジメチルアミノ-1-プロピル基等]、メチルエチルアミノプロピル基[例えば、3-( $N-メチル-N-エチルアミノ$ )-1-プロピル基等]、ジエチルアミノプロピル基[例えば、3-ジエチルアミノ-1-プロピル基等]、ジプロピルアミノプロピル基[例えば、3-ジ(1-プロピル)ア

ミノ-1-プロピル基等]、ジブチルアミノプロピル基[例えば、3-ジ(1-ブチル)アミノ-1-プロピル基等]、ジメチルアミノブチル基[例えば、4-ジメチルアミノ-1-ブチル基等]、メチルエチルアミノブチル基[例えば、4-(N-メチル-N-エチルアミノ)-1-ブチル基等]、ジエチルアミノブチル基[例えば、4-ジエチルアミノ-1-ブチル基等]、ジプロピルアミノブチル基[例えば、4-ジ(1-プロピル)アミノ-1-ブチル基等]、または、ジブチルアミノブチル基[例えば、4-ジ(1-ブチル)アミノ-1-ブチル基等]であり得、好適には、ジ( $C_1-C_2$ アルキルアミノ)-( $C_1-C_2$ アルキル)基であり、より好適には、ジメチルアミノメチル基またはジエチルアミノメチル基であり、最も好適には、ジメチルアミノメチル基である。

[0082] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、 $Rf^4$  および  $Rf^5$  における「 $C_3-C_6$  シクロアルキル基」は、3乃至6個の炭素原子を有する環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、または、シクロヘキシル基であり得、好適には、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基であり、より好適には、 $C_3-C_4$  シクロアルキル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0083] 一般式 (If) の  $Rf^3$  における「 $C_2-C_6$  アルケニル基」は、1乃至2個の炭素-炭素二重結合および2乃至6個の炭素原子を有するアルケニル基であり、例えば、ビニル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエン-1-イル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、または、2-ヘキセニル基であり得、好適には、 $C_2-C_4$  アルケニル基であり、より好適には、 $C_2-C_3$  アルケニル基であり、最も好適には、ビニル基である。

[0084] 一般式 (If) の  $Rf^3$  における「 $C_2-C_6$  アルキニル基」は、1乃至2個の炭素-炭素三重結合および2乃至6個の炭素原子を有するアルキニル基であり、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1,3-ブタジイン-1-イル基、1-ペンチニル基、または、1-ヘキシニル基であり得、好適には、 $C_2-C_4$  アルキニル基であり、より好適には、 $C_2-C_3$  アルキニル基であり、最も好適には、エチニル基である。

[0085] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、 $Rf^{11}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキル基で置換されたヒドロキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-

ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルコキシ基であり、より好適には、 $C_1-C_3$  アルコキシ基(特に、メキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基)であり、さらに好適には、メキシ基またはエトキシ基であり、最も好適には、メキシ基である。

[0086] 一般式(If)の $Rf^3$ および置換基群 $\beta f$ における「ハロゲン $C_1-C_6$  アルコキシ基」は、1乃至7個の上記ハロゲン基で置換された上記 $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、フルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、ジクロロメキシ基、ジブromoメキシ基、トリフルオロメキシ基、トリクロロメキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブromoエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロ-1-プロポキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基、1,1,1-トリクロロ-2-プロポキシ基、4,4,4-トリフルオロ-1-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-ブトキシ基、2-トリフルオロメチル-1-プロポキシ基、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基、5,5,5-トリフルオロ-1-ペンチルオキシ基、5,5,5-トリフルオロ-2-ペンチルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-3-ペンチルオキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-3-メチル-2-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブトキシ基、6,6,6-トリフルオロ-1-ヘキシルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2-ヘキシルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-3-ヘキシルオキシ基、5,5,5-トリフルオロ-2-メチル-1-ペンチルオキシ基、1,1,1-トリフルオロ-3-メチル-3-ペンチルオキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2-エチル-1-ブトキシ基、6,6,6-トリフルオロ-2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、ハロゲン $C_1-C_4$  アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_4$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_1-C_4$  アルコキシ基を示す)であり

、より好適には、ハロゲン $C_1-C_2$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_2$ アルコキシ基は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換された $C_1-C_2$ アルコキシ基を示す)であり、さらにより好適には、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基またはペンタフルオロエトキシ基であり、最も好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0087] 一般式(If)の $Rf^3$ 、置換基群 $\beta f$ 、および、置換基群 $\gamma f$ における「 $C_1-C_6$ アルキルチオ基」は、1個の上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換されたメルカプト基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、または、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$ アルキルチオ基であり、より好適には、 $C_1-C_3$ アルキルチオ基(特に、メチルチオ基、エチルチオ基またはプロピルチオ基)であり、さらに好適には、メチルチオ基またはエチルチオ基であり、最も好適には、メチルチオ基である。

[0088] 一般式(If)の $Rf^3$ 、置換基群 $\beta f$ 、および、置換基群 $\gamma f$ における「 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基」は、1個の上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換されたスルフィニル基( $-SO-$ )であり、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基、2-メチル-1-プロピルスルフィニル基、2-メチル-2-プロピルスルフィニル基、1-ペンチルスルフィニル基、2-ペンチルスルフィニル基、3-ペンチルスルフィニル基、2-メチル-2-ブチルスルフィニル基、3-メチル-2-ブチルスルフィニル基、1-ヘキシルスルフィニル基、2-ヘキシルスルフィニル基、3-ヘキシルスルフィニル基、2-メチル-1-ペンチルスルフィニル基、3-メチル-1-ペンチルスルフィニル基、2-エチル-1-ブチルスルフィニル基、2,2-ジメチル-1-ブチルスルフィニル基、または、2,3-ジメチル-1-ブチルスルフィニル基であり

得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキルスルフィニル基であり、より好適には、 $C_1-C_3$  アルキルスルフィニル基(特に、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基またはプロピルスルフィニル基)であり、さらに好適には、メチルスルフィニル基またはエチルスルフィニル基であり、最も好適には、メチルスルフィニル基である。

[0089] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「 $C_1-C_6$  アルキルスルホニル基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキル基で置換されたスルホニル基( $-SO_2-$ )であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、2-メチル-1-プロパンスルホニル基、2-メチル-2-プロパンスルホニル基、1-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、2-メチル-2-ブタンスルホニル基、3-メチル-2-ブタンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、2-メチル-1-ペンタンスルホニル基、3-メチル-1-ペンタンスルホニル基、2-エチル-1-ブタンスルホニル基、2,2-ジメチル-1-ブタンスルホニル基、または、2,3-ジメチル-1-ブタンスルホニル基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキルスルホニル基であり、より好適には、 $C_1-C_3$  アルキルスルホニル基(特に、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基またはプロパンスルホニル基)であり、さらに好適には、メタンスルホニル基またはエタンスルホニル基であり、最も好適には、メタンスルホニル基である。

[0090] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、 $Rf^{11}$ 、 $Rf^{12}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基、2-プロピルアミノ基、1-ブチルアミノ基、2-ブチルアミノ基、2-メチル-1-プロピルアミノ基、2-メチル-2-プロピルアミノ基、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、または、2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキルアミノ基であり、より好適には、 $C_1-C_3$  アルキルアミノ基(

特に、メチルアミノ基、エチルアミノ基またはプロピルアミノ基)であり、さらに好適には、メチルアミノ基またはエチルアミノ基であり、最も好適には、メチルアミノ基である。

[0091] 一般式 (If) の  $Rf^3$ 、 $Rf^{11}$ 、 $Rf^{12}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「ジ( $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基」は、同一または異なる2個の上記  $C_1 - C_6$  アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基[例えば、 $N-(1-プロピル)-N-メチルアミノ基$ 等]、メチルブチルアミノ基[例えば、 $N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ基$ 等]、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基[例えば、 $N-(1-プロピル)-N-エチルアミノ基$ 等]、ジプロピルアミノ基[例えば、ジ(1-プロピル)アミノ基、ジ(2-プロピル)アミノ基等]、ジブチルアミノ基[例えば、ジ(1-ブチル)アミノ基、ジ(2-ブチル)アミノ基等]、ジ(2-メチル-1-プロピル)アミノ基、ジペンチルアミノ基[例えば、ジ(1-ペンチル)アミノ基、ジ(2-ペンチル)アミノ基、ジ(3-ペンチル)アミノ基等]、または、ジヘキシルアミノ基[例えば、ジ(1-ヘキシル)アミノ基、ジ(2-ヘキシル)アミノ基、ジ(3-ヘキシル)アミノ基等]であり得、好適には、ジ( $C_1 - C_4$  アルキル)アミノ基であり、より好適には、ジ( $C_1 - C_3$  アルキル)アミノ基であり、さらに好適には、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基であり、最も好適には、ジメチルアミノ基である。また、「ジ( $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基」は、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよく、この5乃至7員飽和ヘテロシクリル基は、例えば、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、または、パーヒドロアゼピニル基であり得、好適には、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至2個の原子を含有する5乃至6員飽和ヘテロシクリル基であり、より好適には、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、または、チオモルホリニル基であり、さらに好適には、ピペリジル基またはモルホリニル基である。

[0092] 一般式 (If) の  $Rf^3$  および置換基群  $\beta f$  における「( $C_1 - C_6$  アルコキシ)カルボニル基」は、1個の上記  $C_1 - C_6$  アルコキシ基で置換されたカルボニル基( $-CO-$ )であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、2-

プロポキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基、2-ブトキシカルボニル基、2-メチル-1-プロポキシカルボニル基、2-メチル-2-プロポキシカルボニル基、1-ペンチルオキシカルボニル基、2-ペンチルオキシカルボニル基、3-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチル-2-ブトキシカルボニル基、3-メチル-2-ブトキシカルボニル基、1-ヘキシルオキシカルボニル基、2-ヘキシルオキシカルボニル基、3-ヘキシルオキシカルボニル基、2-メチル-1-ペンチルオキシカルボニル基、3-メチル-1-ペンチルオキシカルボニル基、2-エチル-1-ブトキシカルボニル基、2,2-ジメチル-1-ブトキシカルボニル基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシカルボニル基であり得、好適には、( $C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル基であり、より好適には、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基であり、最も好適には、メトキシカルボニル基である。

[0093] 一般式 (If) の  $Rf^4$  および  $Rf^5$  における「ハロゲン  $C_1-C_4$  アルコキシ基」は、1乃至5個の上記ハロゲン基で置換された上記  $C_1-C_4$  アルコキシ基であり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブromoメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブromoエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロ-1-プロポキシ基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロポキシ基、1,1,1-トリクロロ-2-プロポキシ基、4,4,4-トリフルオロ-1-ブトキシ基、4,4,4-トリフルオロ-2-ブトキシ基、2-トリフルオロメチル-1-プロポキシ基、または、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ基であり得、好適には、ハロゲン  $C_1-C_2$  アルコキシ基 (当該ハロゲン  $C_1-C_2$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された  $C_1-C_2$  アルコキシ基を示す) であり、より好適には、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基またはペンタフルオロエトキシ基であり、最も好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0094] 一般式 (If) の  $Rf^6$  および  $Rf^7$  における「 $C_1-C_3$  アルキル基」は、1乃至3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、または、2-プロピル基であり得、好適には、メチル基またはエチル基であり

、最も好適には、メチル基である。

[0095] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$  における「 $(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ オキシ基」は、1個の下記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルコキシ基であり、例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、1-シクロプロピルエトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、2-シクロブチルエトキシ基、2-シクロペンチルエトキシ基、2-シクロヘキシルエトキシ基、2-シクロヘブチルエトキシ基、3-シクロプロピル-1-プロポキシ基、2-シクロプロピル-1-プロポキシ基、2-シクロプロピル-2-プロポキシ基、3-シクロブチル-1-プロポキシ基、3-シクロペンチル-1-プロポキシ基、3-シクロヘキシル-1-プロポキシ基、4-シクロプロピル-1-ブトキシ基、4-シクロプロピル-2-ブトキシ基、3-シクロプロピル-2-メチル-1-プロポキシ基、3-シクロプロピル-2-メチル-2-プロポキシ基、4-シクロブチル-1-ブトキシ基、5-シクロプロピル-1-ペンチルオキシ基、5-シクロプロピル-2-ペンチルオキシ基、5-シクロプロピル-3-ペンチルオキシ基、4-シクロプロピル-2-メチル-2-ブトキシ基、4-シクロプロピル-3-メチル-2-ブトキシ基、6-シクロプロピル-1-ヘキシルオキシ基、6-シクロプロピル-2-ヘキシルオキシ基、6-シクロプロピル-3-ヘキシルオキシ基、5-シクロプロピル-2-メチル-1-ペンチルオキシ基、5-シクロプロピル-3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-シクロプロピル-2-エチル-1-ブトキシ基、4-シクロプロピル-2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、または、4-シクロプロピル-2,3-ジメチル-1-ブトキシ基であり得、好適には、 $(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ オキシ基であり、より好適には、 $(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ オキシ基であり、さらに好適には、 $(C_3-C_4 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ オキシ基であり、最も好適には、シクロプロピルメチルオキシ基である。

[0096] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$  および置換基群  $\gamma f^{11}$  における「 $C_3-C_8$  シクロアルキルオキシ基」は、1個の下記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換されたヒドロキシル基であり、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘブチルオキシ基、または、シクロオクチルオキシ基であり得、



好適には、 $C_3-C_6$  シクロアルキルオキシ基であり、より好適には、 $C_3-C_4$  シクロアルキルオキシ基であり、最も好適には、シクロプロピルオキシ基である。

[0097] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$  および  $Rf^{12}$  における「 $[(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})]$ アミノ基」は、1個の下記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキルアミノ基であり、例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、1-シクロプロピルエチルアミノ基、2-シクロプロピルエチルアミノ基、2-シクロブチルエチルアミノ基、2-シクロペンチルエチルアミノ基、2-シクロヘキシルエチルアミノ基、2-シクロヘブチルエチルアミノ基、3-シクロプロピル-1-プロピルアミノ基、2-シクロプロピル-1-プロピルアミノ基、2-シクロプロピル-2-プロピルアミノ基、3-シクロブチル-1-プロピルアミノ基、3-シクロペンチル-1-プロピルアミノ基、3-シクロヘキシル-1-プロピルアミノ基、4-シクロプロピル-1-ブチルアミノ基、4-シクロプロピル-2-ブチルアミノ基、3-シクロプロピル-2-メチル-1-プロピルアミノ基、3-シクロプロピル-2-メチル-2-プロピルアミノ基、4-シクロブチル-1-ブチルアミノ基、5-シクロプロピル-1-ペンチルアミノ基、5-シクロプロピル-2-ペンチルアミノ基、5-シクロプロピル-3-ペンチルアミノ基、4-シクロプロピル-2-メチル-2-ブチルアミノ基、4-シクロプロピル-3-メチル-2-ブチルアミノ基、6-シクロプロピル-1-ヘキシルアミノ基、6-シクロプロピル-2-ヘキシルアミノ基、6-シクロプロピル-3-ヘキシルアミノ基、5-シクロプロピル-2-メチル-1-ペンチルアミノ基、5-シクロプロピル-3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-シクロプロピル-2-エチル-1-ブチルアミノ基、4-シクロプロピル-2,2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、または、4-シクロプロピル-2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基であり得、好適には、 $(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、より好適には、 $(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、さらに好適には、 $(C_3-C_4 \text{ シクロアルキル})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ アミノ基であり、最も好適には、シクロプロピルメチルアミノ基である。

[0098] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$ 、 $Rf^{12}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「 $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ基」は、1個の下記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換されたアミノ基であ

り、例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、または、シクロオクチルアミノ基であり得、好適には、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基であり、より好適には、 $C_3-C_4$ シクロアルキルアミノ基であり、最も好適には、シクロプロピルアミノ基である。

[0099] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$  および  $Rf^{12}$  における「ジ[( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-( $C_1-C_6$ アルキル)]アミノ基」は、同一または異なる2個の下記( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-( $C_1-C_6$ アルキル)基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジ(シクロプロピルメチル)アミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロブチルメチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロヘプチルメチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロオクチルメチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-シクロプロピルエチルアミノ基、N-シクロプロピルメチル-N-(3-シクロプロピル-1-プロピル)アミノ基、ジ(シクロブチルメチル)アミノ基、ジ(シクロペンチルメチル)アミノ基、ジ(シクロヘキシルメチル)アミノ基、ジ(シクロヘプチルメチル)アミノ基、または、ジ(シクロオクチルメチル)アミノ基であり得、好適には、ジ[( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)]アミノ基であり、より好適には、ジ[( $C_3-C_5$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)]アミノ基であり、さらに好適には、ジ[( $C_3-C_4$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)]アミノ基であり、最も好適には、ジ(シクロプロピルメチル)アミノ基である。

[0100] 一般式 (If) の  $Rf^{11}$ 、 $Rf^{12}$ 、置換基群  $\beta f$ 、および、置換基群  $\gamma f$  における「ジ( $C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ基」は、同一または異なる2個の下記  $C_3-C_8$ シクロアルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジシクロプロピルアミノ基、N-シクロプロピル-N-シクロブチルアミノ基、N-シクロプロピル-N-シクロペンチルアミノ基、N-シクロプロピル-N-シクロヘキシルアミノ基、N-シクロプロピル-N-シクロヘプチルアミノ基、N-シクロプロピル-N-シクロオクチルアミノ基、ジシクロブチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基、ジシクロヘプチルアミノ基、または、ジシクロオクチルアミノ基であり得、好適には、ジ( $C_3-C_6$ シクロアルキル)アミノ基であり、より好適には、ジ( $C_3-C_4$ シクロアルキル)アミノ基であり、最も好適には、ジシ



C<sub>4</sub>シクロアルキル)－N－メチルアミノ基であり、最も好適には、N－シクロプロピル－N－メチルアミノ基である。

[0103] 一般式 (If) のRf<sup>1</sup>およびRf<sup>2</sup>における「N－[(C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル)－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル)]－N－(C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル)アミノ基」は、1個の下記(C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル)－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル)基、および、1個の下記C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>シクロアルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、N－シクロプロピルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロブチルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロペンチルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロヘキシルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロヘプチルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロオクチルメチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロプロピルエチル－N－シクロプロピルアミノ基、N－(3－シクロプロピル－1－プロピル)－N－シクロプロピルアミノ基、N－シクロプロピルメチル－N－シクロブチルアミノ基、または、N－シクロプロピルメチル－N－シクロペンチルアミノ基であり得、好適には、N－[(C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル)－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)]－N－(C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル)アミノ基であり、より好適には、N－[(C<sub>3</sub>－C<sub>4</sub>シクロアルキル)－(C<sub>1</sub>－C<sub>2</sub>アルキル)]－N－(C<sub>3</sub>－C<sub>4</sub>シクロアルキル)アミノ基であり、さらに好適には、N－[(C<sub>3</sub>－C<sub>4</sub>シクロアルキル)メチル]－N－(C<sub>3</sub>－C<sub>4</sub>シクロアルキル)アミノ基であり、最も好適には、N－シクロプロピルメチル－N－シクロプロピルアミノ基である。

[0104] 一般式 (If) のRf<sup>1</sup>における「ヒドロキシル(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基」は、1個の上記C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基および1個のヒドロキシル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ヒドロキシル(メチル)アミノ基、ヒドロキシル(エチル)アミノ基、ヒドロキシル(1－プロピル)アミノ基、ヒドロキシル(2－プロピル)アミノ基、ヒドロキシル(1－ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(2－ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(2－メチル－1－プロピル)アミノ基、ヒドロキシル(2－メチル－2－プロピル)アミノ基、ヒドロキシル(1－ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(2－ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(3－ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(2－メチル－2－ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(3－メチル－2－ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(2－メチル－2－ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(1－ヘキシル)アミノ基、ヒドロキシル(2－ヘキシル)アミノ基、ヒドロキシル(3－ヘキシル)アミノ基、ヒドロキシル(2－メチル

—1—ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(3—メチル—3—ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(2—エチル—1—ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(2,3—ジメチル—1—ブチル)アミノ基、ヒドロキシル(1—ヘプチル)アミノ基、ヒドロキシル(3—ヘプチル)アミノ基、ヒドロキシル(4—ヘプチル)アミノ基、ヒドロキシル(3—メチル—3—ヘキシル)アミノ基、ヒドロキシル(3—エチル—3—ペンチル)アミノ基、ヒドロキシル(3—オクチル)アミノ基、ヒドロキシル(4—オクチル)アミノ基、ヒドロキシル(3—エチル—3—ヘキシル)アミノ基、ヒドロキシル(4—ノニル)アミノ基、ヒドロキシル(5—ノニル)アミノ基、ヒドロキシル(4—エチル—4—ヘプチル)アミノ基、ヒドロキシル(4—デシル)アミノ基、ヒドロキシル(5—デシル)アミノ基、または、ヒドロキシル[4—(1—プロピル)—4—ヘプチル]アミノ基であり得、好適には、ヒドロキシル( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基であり、より好適には、ヒドロキシル(メチル)アミノ基またはヒドロキシル(エチル)アミノ基であり、最も好適には、ヒドロキシルメチルアミノ基である。

- [0105] 一般式(If)の $Rf^{d2}$ 、 $Rf^{d3}$ 、 $Rf^{d4}$ 、 $Rf^{d5}$ 、および置換基群 $\beta f$ における「( $C_3-C_8$ シクロアルキル)—( $C_1-C_6$ アルキル)基」は、1個の下記 $C_3-C_8$ シクロアルキル基で置換された上記 $C_1-C_6$ アルキル基であり、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、1—シクロプロピルエチル基、2—シクロプロピルエチル基、2—シクロブチルエチル基、2—シクロペンチルエチル基、2—シクロヘキシルエチル基、2—シクロヘプチルエチル基、3—シクロプロピル—1—プロピル基、2—シクロプロピル—1—プロピル基、2—シクロプロピル—2—プロピル基、3—シクロブチル—1—プロピル基、3—シクロペンチル—1—プロピル基、3—シクロヘキシル—1—プロピル基、4—シクロプロピル—1—ブチル基、4—シクロプロピル—2—ブチル基、3—シクロプロピル—2—メチル—1—プロピル基、3—シクロプロピル—2—メチル—2—プロピル基、4—シクロブチル—1—ブチル基、5—シクロプロピル—1—ペンチル基、5—シクロプロピル—2—ペンチル基、5—シクロプロピル—3—ペンチル基、4—シクロプロピル—2—メチル—2—ブチル基、4—シクロプロピル—3—メチル—2—ブチル基、6—シクロプロピル—1—ヘキシル基、6—シクロプロピル—2—ヘキシル基、6—シクロプロピル—3—ヘキシル基、5—シクロプロピル—2—メチル—1—ペンチル基

、5-シクロプロピル-3-メチル-1-ペンチル基、4-シクロプロピル-2-エチル-1-ブチル基、4-シクロプロピル-2,2-ジメチル-1-ブチル基、または、4-シクロプロピル-2,3-ジメチル-1-ブチル基であり得、好適には、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基であり、より好適には、(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)基であり、さらに好適には、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)基、さらにより好適には、シクロプロピルメチル基またはシクロプロピルエチル基であり、最も好適には、シクロプロピルメチル基である。

[0106] 一般式(If)のRf<sup>12</sup>、Rf<sup>13</sup>、Rf<sup>14</sup>、Rf<sup>15</sup>、および、置換基群βfにおける「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基」は、3乃至8個の炭素原子を有する環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、または、シクロオクチル基であり得、好適には、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、より好適には、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>シクロアルキル基であり、さらに好適には、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>シクロアルキル基(シクロプロピル基またはシクロブチル基)であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0107] 一般式(If)のXf<sup>2</sup>における「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基」は、1乃至4個の炭素原子を有するアルキレン基であり、例えば、メチレン基、エチレン基[ $-(CH_2)_2-$ ]、メチルメチレン基[ $-CH(Me)-$ ]、トリメチレン基[ $-(CH_2)_3-$ ]、メチルエチレン基[ $-CH(Me)CH_2-$ ]または $-CH_2CH(Me)-$ ]、テトラメチレン基[ $-(CH_2)_4-$ ]、メチルトリメチレン基[ $-CH(Me)CH_2CH_2-$ ]、 $-CH_2CH(Me)CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH(Me)-$ ]であり得、好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン基であり、より好適には、メチレン基またはエチレン基であり、最も好適には、メチレン基である。

[0108] 一般式(If)のYf<sup>1</sup>における「5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至4個の原子を含有する5乃至6員芳香族複素環基であり、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、または、ピラジニル基であり得、好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チ

アゾリル基、または、ピリジル基であり、より好適には、チエニル基またはピリジル基であり、最も好適には、ピリジル基である。

[0109] 一般式 (If) の  $Y^2$  における「6乃至10員アリアル基」は、6乃至10員の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル基またはナフチル基であり、好適には、フェニル基である。

一般式 (If) の  $Y^2$  における「9乃至10員不飽和環状炭化水素基」は、9乃至10員芳香族炭化水素基が部分的に還元された基であって、飽和炭化水素基ではなく、 $Y^1$  に結合する環状基がフェニル基である基を示す。9乃至10員不飽和環状炭化水素基は、例えば、インダニル基またはテトラヒドロナフチル基であり得、好適には、インダニル基である。

[0110] 一般式 (If) の  $Y^2$  における「5乃至10員芳香族ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1乃至4個の原子を含む5乃至10員芳香族複素環基であり、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、アゼピニル基、アゾシニル基、アゾニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、または、キナゾリニル基であり得、好適には、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基であり、より好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、ピリミジニル基であり、さらに好適には、チエニル基、チアゾリル基またはピリジル基であり、最も好適には、ピリジル基である。

[0111] 一般式 (If) の  $Y^2$  における「9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基」は、9乃至10員芳香族ヘテロシクリル基が部分的に還元された基であって、飽和ヘテロシクリル基ではなく、 $Y^1$  に結合する環状基が芳香環基である基を示す。9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基は、例えば、インドリニル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロキノリル基、または、クロマニル基であり得、好適には、インドリニル基、

ジヒドロベンゾフリル基、または、ジヒドロベンゾチエニル基である。

[0112] 一般式 (If) の置換基群  $\beta$  f および置換基群  $\gamma$  f における「ヒドロキシ( $C_1-C_6$  アルキル)基」は、1個のヒドロキシル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシ(1-プロピル)基、ヒドロキシ(2-プロピル)基、ヒドロキシ(1-ブチル)基、ヒドロキシ(2-ブチル)基、ヒドロキシ(2-メチル-1-プロピル)基、ヒドロキシ(2-メチル-2-プロピル)基、ヒドロキシ(1-ペンチル)基、または、ヒドロキシ(1-ヘキシル)基であり得、好適には、ヒドロキシ( $C_1-C_4$  アルキル)基であり、より好適には、ヒドロキシ( $C_1-C_3$  アルキル)基(特に、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基またはヒドロキシプロピル基)であり、さらに好適には、ヒドロキシメチル基またはヒドロキシエチル基であり、最も好適には、ヒドロキシメチル基である。

[0113] 一般式 (If) の置換基群  $\beta$  f における「カルボキシ( $C_1-C_6$  アルキル)基」は、1個のカルボキシル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシ(1-プロピル)基、カルボキシ(2-プロピル)基、カルボキシ(1-ブチル)基、カルボキシ(2-ブチル)基、カルボキシ(2-メチル-1-プロピル)基、カルボキシ(2-メチル-2-プロピル)基、カルボキシ(1-ペンチル)基、または、カルボキシ(1-ヘキシル)基であり得、好適には、カルボキシ( $C_1-C_4$  アルキル)基であり、より好適には、カルボキシ( $C_1-C_3$  アルキル)基(特に、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基またはカルボキシプロピル基)であり、さらに好適には、カルボキシメチル基またはカルボキシエチル基であり、最も好適には、カルボキシメチル基である。

[0114] 一般式 (If) の置換基群  $\beta$  f における「( $C_1-C_6$  アルコキシ)カルボニル-( $C_1-C_6$  アルキル)基」は、1個の下記 ( $C_1-C_6$  アルコキシ)カルボニル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、メトキシカルボニルブチル基、メトキシカルボニルペンチル基、または、メトキシカルボニルヘキシル基であり得、好適には、( $C_1-C_4$  アルコキシ)カルボニル-( $C_1-C_4$  アルキル)基であり、より好適には、( $C_1-C_2$  アルコ



キシ)カルボニル- $(C_1-C_2)$ アルキル)基であり、さらに好適には、メトキシカルボニルメチル基またはメトキシカルボニルエチル基であり、最も好適には、メトキシカルボニルメチル基である。

[0115] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「 $C_2-C_7$ アルケニル基」は、2乃至7個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基(1個以上の炭素-炭素二重結合を有していてもよい)であり、例えば、ビニル基、2-プロペニル基(アリル基)、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、2-ヘプテニル基、または、3-エチル-2-ペンテニル基であり得、好適には、 $C_2-C_5$ アルケニル基であり、より好適には、 $C_2-C_4$ アルケニル基であり、最も好適には、ビニル基または2-プロペニル基である。

[0116] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「 $C_2-C_7$ アルキニル基」は、2乃至7個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基(1個以上の炭素-炭素三重結合を有していてもよい)であり、例えば、エチニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、または、2-ヘプチニル基であり得、好適には、 $C_2-C_5$ アルキニル基であり、より好適には、 $C_2-C_4$ アルキニル基であり、最も好適には、エチニル基または2-プロピニル基である。

[0117] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「 $(C_1-C_6)$ アルキル)カルボニルアミノ基」は、カルボニルアミノ基( $-CONH-$ )の炭素原子が1個の上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換された基であり、例えば、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(1-プロピル)カルボニルアミノ基、(2-プロピル)カルボニルアミノ基、(1-ブチル)カルボニルアミノ基、(2-ブチル)カルボニルアミノ基、(2-メチル-1-プロピル)カルボニルアミノ基、(2-メチル-2-プロピル)カルボニルアミノ基、(1-ペンチル)カルボニルアミノ基、または、(1-ヘキシル)カルボニルアミノ基であり得、好適には、 $(C_1-C_4)$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、より好適には、 $(C_1-C_3)$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、さらに好適には、メチルカルボニルアミノ基またはエチルカルボニルアミノ基であり、最も好適には、メチルカルボニルアミノ基である。

[0118] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル)カルボニルアミノ基」は、カルボニルアミノ基( $-CONH-$ )の炭素原子が1個の上記 $C_3-C_8$ シクロアルキル

基で置換された基であり、例えば、シクロプロピルカルボニルアミノ基、シクロブチルカルボニルアミノ基、シクロペンチルカルボニルアミノ基、シクロヘキシルカルボニルアミノ基、シクロヘプチルカルボニルアミノ基、または、シクロオクチルカルボニルアミノ基であり得、好適には、( $C_3-C_6$  シクロアルキル)カルボニルアミノ基であり、より好適には、( $C_3-C_5$  シクロアルキル)カルボニルアミノ基であり、さらに好適には、( $C_3-C_4$  シクロアルキル)カルボニルアミノ基(シクロプロピルカルボニルアミノ基またはシクロブチルカルボニルアミノ基)であり、最も好適には、シクロプロピルカルボニルアミノ基である。

[0119] 一般式 (If) の置換基群  $\beta$  fl における「 $N-[(C_1-C_6 \text{ アルキル})\text{カルボニル}]-N-(C_1-C_6 \text{ アルキル})\text{アミノ基}$ 」は、上記( $C_1-C_6 \text{ アルキル})\text{カルボニルアミノ基}$ の窒素原子が1個の上記 $C_1-C_6 \text{ アルキル基}$ で置換された基であり、例えば、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -エチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -プロピルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -ブチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -ペンチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -ヘキシルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -エチルアミノ基、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -プロピルアミノ基、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -ブチルアミノ基、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -ペンチルアミノ基、または、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -ヘキシルアミノ基であり得、好適には、 $N-[(C_1-C_4 \text{ アルキル})\text{カルボニル}]-N-(C_1-C_4 \text{ アルキル})\text{アミノ基}$ であり、より好適には、 $N-[(C_1-C_2 \text{ アルキル})\text{カルボニル}]-N-(C_1-C_2 \text{ アルキル})\text{アミノ基}$ であり、さらに好適には、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基または $N$ -エチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基であり、最も好適には、 $N$ -メチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基である。

[0120] 一般式 (If) の置換基群  $\beta$  fl における「 $N-[(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})\text{カルボニル}]-N-(C_1-C_6 \text{ アルキル})\text{アミノ基}$ 」は、上記( $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})\text{カルボニルアミノ基}$ の窒素原子が1個の上記 $C_1-C_6 \text{ アルキル基}$ で置換された基であり、例えば、 $N$ -シクロプロピルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロブチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロペンチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロヘキシルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロヘプチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ基

、N-シクロオクチルカルボニル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロピルカルボニル-N-エチルアミノ基、N-シクロプロピルカルボニル-N-プロピルアミノ基、N-シクロプロピルカルボニル-N-ブチルアミノ基、N-シクロプロピルカルボニル-N-ペンチルアミノ基、または、N-シクロプロピルカルボニル-N-ヘキシルアミノ基であり得、好適には、N-[(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)カルボニル]-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基であり、より好適には、N-[(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>シクロアルキル)カルボニル]-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)アミノ基であり、さらに好適には、N-[(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>シクロアルキル)カルボニル]-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)アミノ基であり、最も好適には、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ基である。

[0121] 一般式(If)の置換基群βfにおける「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の上記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基であり、例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、1-プロパンスルホニルアミノ基、2-プロパンスルホニルアミノ基、1-ブタンスルホニルアミノ基、2-ブタンスルホニルアミノ基、2-メチル-1-プロパンスルホニルアミノ基、2-メチル-2-プロパンスルホニルアミノ基、1-ペンタンスルホニルアミノ基、2-ペンタンスルホニルアミノ基、3-ペンタンスルホニルアミノ基、2-メチル-2-ブタンスルホニルアミノ基、3-メチル-2-ブタンスルホニルアミノ基、1-ヘキサンスルホニルアミノ基、2-ヘキサンスルホニルアミノ基、3-ヘキサンスルホニルアミノ基、2-メチル-1-ペンタンスルホニルアミノ基、3-メチル-1-ペンタンスルホニルアミノ基、2-エチル-1-ブタンスルホニルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブタンスルホニルアミノ基、または、2,3-ジメチル-1-ブタンスルホニルアミノ基であり得、好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニルアミノ基であり、より好適には、メタンスルホニルアミノ基またはエタンスルホニルアミノ基であり、最も好適には、メタンスルホニルアミノ基である。

[0122] 一般式(If)の置換基群βfにおける「N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基」は、1個の上記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基および1個のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ基、N-メタンスルホニル-N-エチルアミノ基、N-メタンスルホニル-N-プロピルアミノ基、N-メタンスルホニル-N-ブチルアミノ基、N-メタンスルホニル

—N—ペンチルアミノ基、N—メタンスルホニル—N—ヘキシルアミノ基、N—エタンスルホニル—N—メチルアミノ基、N—プロパンスルホニル—N—メチルアミノ基、N—ブタンスルホニル—N—メチルアミノ基、N—ペンタンスルホニル—N—メチルアミノ基、または、N—ヘキサンスルホニル—N—メチルアミノ基であり得、好適には、N—( $C_1-C_4$ アルキルスルホニル)—N—( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基であり、より好適には、N—( $C_1-C_2$ アルキルスルホニル)—N—( $C_1-C_2$ アルキル)アミノ基であり、さらに好適には、N—メタンスルホニル—N—メチルアミノ基またはN—エタンスルホニル—N—メチルアミノ基であり、最も好適には、N—メタンスルホニル—N—メチルアミノ基である。

[0123] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「N—( $C_1-C_6$ アルキルスルホニル)—N—( $C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ基」は、1個の上記 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基および1個の $C_3-C_8$ シクロアルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、N—メタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基、N—メタンスルホニル—N—シクロブチルアミノ基、N—メタンスルホニル—N—シクロペンチルアミノ基、N—メタンスルホニル—N—シクロヘキシルアミノ基、N—エタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基、N—プロパンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基、N—ブタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基、N—ペンタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基、または、N—ヘキサンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基であり得、好適には、N—( $C_1-C_4$ アルキルスルホニル)—N—( $C_3-C_6$ シクロアルキル)アミノ基であり、より好適には、N—( $C_1-C_2$ アルキルスルホニル)—N—( $C_3-C_4$ シクロアルキル)アミノ基であり、さらに好適には、N—メタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基またはN—エタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基であり、最も好適には、N—メタンスルホニル—N—シクロプロピルアミノ基である。

[0124] 一般式(If)の置換基群 $\beta$  fにおける「( $C_1-C_6$ アルキル)カルボニル基」は、1個の上記 $C_1-C_6$ アルキル基で置換されたカルボニル基(—CO—)であり、例えば、メチルカルボニル基(アセチル基)、エチルカルボニル基、(1—プロピル)カルボニル基、(2—プロピル)カルボニル基、(1—ブチル)カルボニル基、(2—ブチル)カルボニル基、(2—メチル—1—プロピル)カルボニル基、(2—メチル—2—プロピル)カルボニル基、(1

ーペンチル)カルボニル基、または、(1ーヘキシル)カルボニル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4)$ アルキル)カルボニル基であり、より好適には、 $(C_1-C_3)$ アルキル)カルボニル基であり、さらに好適には、メチルカルボニル基またはエチルカルボニル基であり、最も好適には、メチルカルボニル基である。

[0125] 一般式(If)の置換基群βfにおける「 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ)カルボニル基」は、1個の上記 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基で置換されたカルボニル基(ーCOー)であり、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、(1ープロピルアミノ)カルボニル基、(2ープロピルアミノ)カルボニル基、(1ーブチルアミノ)カルボニル基、(2ーブチルアミノ)カルボニル基、(2ーメチルー1ープロピルアミノ)カルボニル基、(2ーメチルー2ープロピルアミノ)カルボニル基、(1ーペンチルアミノ)カルボニル基、または、(1ーヘキシルアミノ)カルボニル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4)$ アルキルアミノ)カルボニル基であり、より好適には、 $(C_1-C_3)$ アルキルアミノ)カルボニル基であり、さらに好適には、メチルアミノカルボニル基またはエチルアミノカルボニル基であり、最も好適には、メチルアミノカルボニル基である。

[0126] 一般式(If)の置換基群βfにおける「 $(C_3-C_8)$ シクロアルキルアミノ)カルボニル基」は、1個の上記 $C_3-C_8$ シクロアルキルアミノ基で置換されたカルボニル基(ーCOー)であり、例えば、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、シクロヘプチルアミノカルボニル基、または、シクロオクチルアミノカルボニル基であり得、好適には、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノカルボニル基であり、より好適には、 $C_3-C_4$ シクロアルキルアミノカルボニル基であり、最も好適には、シクロプロピルアミノカルボニル基である。

[0127] 一般式(If)の置換基群βfにおける「ジ $(C_1-C_6)$ アルキル)アミノカルボニル基」は、1個の上記ジ $(C_1-C_6)$ アルキル)アミノ基で置換されたカルボニル基(ーCOー)であり、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、(NーメチルーNーエチルアミノ)カルボニル基、(NーメチルーNープロピルアミノ)カルボニル基[例えば、[Nー(1ープロピル)ーNーメチルアミノ]カルボニル基等]、(NーメチルーNーブチルアミノ)カルボニル基[例えば、[Nー(1ーブチル)ーNーメチルアミノ]カルボニル基等]、(NーメチルーNーペンチ

ルアミノ)カルボニル基、(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)カルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基[例えば、ジ(1-プロピル)アミノカルボニル基、ジ(2-プロピル)アミノカルボニル基等]、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、または、ジヘキシルアミノカルボニル基であり得、好適には、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)であり、より好適には、ジ( $C_1-C_2$ アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)であり、さらに好適には、ジメチルアミノカルボニル基またはジエチルアミノカルボニル基であり、最も好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。また、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基において、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよく、この場合、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基は、例えば、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、または、チオモルホリニルカルボニル基であり得、好適には、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、または、モルホリニルカルボニル基である。

- [0128] 一般式(If)の置換基群βfにおける「N-( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-N-( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基」は、1個の上記N-( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-N-( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基で置換されたカルボニル基(-CO-)であり、例えば、N-シクロプロピル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-エチルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-プロピルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-ブチルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-ペンチルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-ヘキシルアミノカルボニル基、N-シクロブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロヘプチル-N-メチルアミノカルボニル基、または、N-シクロオクチル-N-メチルアミノカルボニル基であり得、好適には、N-( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-N-( $C_1-C_4$ アルキル)アミノカルボニル基であり、より好適には、N-( $C_3-C_4$ シクロアルキル)-N-( $C_1-C_2$ アルキル)

ル)アミノカルボニル基であり、さらに好適には、 $N-(C_3-C_4 \text{ シクロアルキル})-N$ -メチルアミノカルボニル基であり、最も好適には、 $N$ -シクロプロピル- $N$ -メチルアミノカルボニル基である。

[0129] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基」は、1個の上記  $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 基で置換された上記  $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 基であり、例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、メキシエチル基、メキシプロピル基、メキシブチル基、メキシペンチル基、または、メキシヘキシル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 基であり、より好適には、 $(C_1-C_2 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ 基であり、さらに好適には、メキシメチル基またはメトキシエチル基であり、最も好適には、メキシメチル基である。

[0130] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「メルカプト( $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ )基」は、1個のメルカプト基で置換された上記  $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 基であり、例えば、メルカプトメチル基、メルカプトエチル基、メルカプト(1-プロピル)基、メルカプト(2-プロピル)基、メルカプト(1-ブチル)基、メルカプト(2-ブチル)基、メルカプト(2-メチル-1-プロピル)基、メルカプト(2-メチル-2-プロピル)基、メルカプト(1-ペンチル)基、または、メルカプト(1-ヘキシル)基であり得、好適には、メルカプト( $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ )基であり、より好適には、メルカプト( $C_1-C_3 \text{ アルキル}$ )基(特に、メルカプトメチル基、メルカプトエチル基またはメルカプトプロピル基)であり、さらに好適には、メルカプトメチル基またはメルカプトエチル基であり、最も好適には、メルカプトメチル基である。

[0131] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_1-C_6 \text{ アルキルチオ})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基」は、1個の上記  $C_1-C_6 \text{ アルキルチオ}$ 基で置換された上記  $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 基であり、例えば、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、プロピルチオメチル基、ブチルチオメチル基、ペンチルチオシメチル基、ヘキシルチオメチル基、メチルチオエチル基、メチルチオプロピル基、メチルチオブチル基、メチルチオペンチル基、または、メチルチオヘキシル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4 \text{ アルキルチオ})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 基であり、より好適には、 $(C_1-C_2 \text{ アルキルチオ})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ 基であり、さらに好適には、メチルチオメチル基またはメチルチオエチル基であり、最も好適には

、メチルチオメチル基である。

[0132] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_1-C_6$  アルキルスルフィニル) -  $(C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキルスルフィニル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、メチルスルフィニルメチル基、エチルスルフィニルメチル基、プロピルスルフィニルメチル基、ブチルスルフィニルメチル基、ペンチルスルフィニルシメチル基、ヘキシルスルフィニルメチル基、メチルスルフィニルエチル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルフィニルブチル基、メチルスルフィニルペンチル基、または、メチルスルフィニルヘキシル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4$  アルキルスルフィニル) -  $(C_1-C_4$  アルキル) 基であり、より好適には、 $(C_1-C_2$  アルキルスルフィニル) -  $(C_1-C_2$  アルキル) 基であり、さらに好適には、メチルスルフィニルメチル基またはメチルスルフィニルエチル基であり、最も好適には、メチルスルフィニルメチル基である。

[0133] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_1-C_6$  アルキルスルホニル) -  $(C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキルスルホニル基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、プロパンスルホニルメチル基、ブタンスルホニルメチル基、ペンタンスルホニルシメチル基、ヘキサンスルホニルメチル基、メタンスルホニルエチル基、メタンスルホニルプロピル基、メタンスルホニルブチル基、メタンスルホニルペンチル基、または、メタンスルホニルヘキシル基であり得、好適には、 $(C_1-C_4$  アルキルスルホニル) -  $(C_1-C_4$  アルキル) 基であり、より好適には、 $(C_1-C_2$  アルキルスルホニル) -  $(C_1-C_2$  アルキル) 基であり、さらに好適には、メタンスルホニルメチル基またはメタンスルホニルエチル基であり、最も好適には、メタンスルホニルメチル基である。

[0134] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「アミノ( $C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個のアミノ基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノ(1-プロピル)基、アミノ(2-プロピル)基、アミノ(1-ブチル)基、アミノ(2-ブチル)基、アミノ(2-メチル-1-プロピル)基、アミノ(2-メチル-2-プロピル)基、アミノ(1-ペンチル)基、または、アミノ(1-ヘキシル)基であり得、好適には、アミノ( $C_1-C_4$  アルキル) 基であり、より好適には、アミノ( $C_1-C_3$  アルキル) 基 (特に、アミノメチル基



、アミノエチル基またはアミノプロピル基)であり、さらに好適には、アミノメチル基またはアミノエチル基であり、最も好適には、アミノメチル基である。

[0135] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_1-C_6$  アルキルアミノ)  $-(C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個の上記  $C_1-C_6$  アルキルアミノ基で置換された上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、(1-プロピルアミノ)メチル基、(2-プロピルアミノ)メチル基、(1-ブチルアミノ)メチル基、(2-ブチルアミノ)メチル基、(2-メチル-2-プロピルアミノ)メチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、(1-プロピルアミノ)エチル基、(2-プロピルアミノ)エチル基、(1-ブチルアミノ)エチル基、(2-ブチルアミノ)エチル基、(2-メチル-2-プロピルアミノ)エチル基、メチルアミノ(1-プロピル)基、エチルアミノ(1-プロピル)基、(1-プロピルアミノ)  $-(1-プロピル)$  基、(1-ブチルアミノ)  $-(1-プロピル)$  基、メチルアミノ(1-ブチル)基、エチルアミノ(1-ブチル)基、(1-プロピルアミノ)  $-(1-ブチル)$  基、(1-ブチルアミノ)  $-(1-ブチル)$  基、メチルアミノ(1-ペンチル)基、または、メチルアミノ(1-ヘキシル)基であり得、好適には、 $(C_1-C_4$  アルキルアミノ)  $-(C_1-C_4$  アルキル) 基であり、より好適には、 $(C_1-C_2$  アルキルアミノ)  $-(C_1-C_2$  アルキル) 基であり、さらに好適には、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、または、メチルアミノエチル基であり、最も好適には、メチルアミノメチル基である。

[0136] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $(C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ)  $-(C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個の上記  $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ基で置換された1個の上記  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、シクロプロピルアミノメチル基、シクロブチルアミノメチル基、シクロペンチルアミノメチル基、シクロヘキシルアミノメチル基、シクロヘプチルアミノメチル基、シクロオクチルアミノメチル基、シクロプロピルアミノエチル基、シクロプロピルアミノプロピル基、シクロプロピルアミノブチル基、シクロプロピルアミノペンチル基、または、シクロプロピルアミノヘキシル基であり得、好適には、 $(C_3-C_6$  シクロアルキルアミノ)  $-(C_1-C_4$  アルキル) 基であり、より好適には、 $(C_3-C_4$  シクロアルキルアミノ)  $-(C_1-C_2$  アルキル) 基であり、さらに好適には、シクロプロピルアミノメチル基またはシクロプロピルアミノエチル基であり、最も好適には、シクロプロピルアミノメチル基である。

- [0137] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ-( $C_1-C_6$  アルキル)基」は、1個の上記ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基で置換された  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、ジメチルアミノメチル基、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基、(N-メチル-N-プロピルアミノ)メチル基、(N-メチル-N-ブチルアミノ)メチル基、(N-メチル-N-ペンチルアミノ)メチル基、(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)メチル基、ジエチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基、ジメチルアミノブチル基、ジメチルアミノペンチル基、または、ジメチルアミノヘキシル基であり得、好適には、ジ( $C_1-C_4$  アルキル)アミノ-( $C_1-C_4$  アルキル)基(当該アルキル基は、同一または異なる)であり、より好適には、ジ( $C_1-C_2$  アルキル)アミノ-( $C_1-C_2$  アルキル)基(当該アルキル基は、同一または異なる)であり、さらに好適には、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、または、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基であり、さらにより好適には、ジメチルアミノメチル基または(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基であり、最も好適には、ジメチルアミノメチル基である。また、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ-( $C_1-C_6$  アルキル)基において、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ部分の2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよく、この場合、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノカルボニル基は、例えば、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、ピペラジニルメチル基、モルホリニルメチル基、または、チオモルホリニルメチル基であり得、好適には、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、または、モルホリニルメチル基である。
- [0138] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ-( $C_1-C_6$  アルキル)基」は、1個の上記ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基で置換された  $C_1-C_6$  アルキル基であり、例えば、ジシクロプロピルアミノメチル基、(N-シクロプロピル-N-シクロブチルアミノ)メチル基、(N-シクロプロピル-N-シクロペンチルアミノ)メチル基、(N-シクロプロピル-N-シクロヘキシルアミノ)メチル基、(N-シクロプロピル-N-シクロヘプチルアミノ)メチル基、(N-シクロプロピル-N-シクロオクチルアミノ)メチル基、ジシクロブチルアミノメチル基、ジシクロペンチルアミノメチル基、ジシクロヘキシルアミノメチル基、ジシクロヘプチルアミノメチル基、ジシクロオクチルアミノメチル

基、ジシクロプロピルアミノエチル基、ジシクロプロピルアミノプロピル基、ジシクロプロピルアミノブチル基、ジシクロプロピルアミノペンチル基、または、ジシクロプロピルアミノヘキシル基であり得、好適には、ジ(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル)アミノ—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基であり、より好適には、ジ(C<sub>3</sub>—C<sub>4</sub>シクロアルキル)アミノ—(C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>アルキル)基であり、最も好適には、ジシクロプロピルアミノメチル基である。

[0139] 一般式 (If) の置換基群 γ fl における「[N—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル)—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル)アミノ]—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル)基」は、1個の上記N—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル)—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル基であり、例えば、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—エチルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—プロピルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—ブチルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—ペンチルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—ヘキシルアミノ)メチル基、(N—シクロブチル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロペンチル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロヘキシル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロヘプチル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロオクチル—N—メチルアミノ)メチル基、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)エチル基、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)プロピル基、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)ブチル基、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)ペンチル基、または、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)ヘキシル基であり得、好適には、[N—(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル)—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノ]—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基であり、より好適には、[N—(C<sub>3</sub>—C<sub>4</sub>シクロアルキル)—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>アルキル)アミノ]—(C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>アルキル)基であり、最も好適には、(N—シクロプロピル—N—メチルアミノ)メチル基である。

[0140] 一般式 (If) の置換基群 γ fl における「C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキルチオ基」は、1個の上記C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基で置換されたメルカプト基であり、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、または、シクロオクチルチオ基であり得、好適には、C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキルチオ基であり、より好適には、C<sub>3</sub>—C<sub>5</sub>シクロアルキルチオ基であり、さらに好適には、C<sub>3</sub>—C<sub>4</sub>シクロアルキルチオ基(シクロプロピルチオ基またはシクロブチルチオ基)

であり、最も好適には、シクロプロピルチオ基である。

[0141] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $C_3-C_8$  シクロアルキルスルフィニル基」は、1個の上記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換されたスルフィニル基 ( $-SO-$ ) であり、例えば、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、または、シクロオクチルスルフィニル基であり得、好適には、 $C_3-C_6$  シクロアルキルスルフィニル基であり、より好適には、 $C_3-C_5$  シクロアルキルスルフィニル基であり、さらに好適には、 $C_3-C_4$  シクロアルキルスルフィニル基 (シクロプロピルスルフィニル基またはシクロブチルスルフィニル基) であり、最も好適には、シクロプロピルスルフィニル基である。

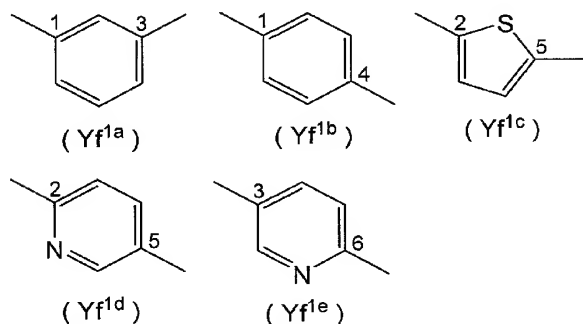
[0142] 一般式 (If) の置換基群  $\gamma$  fl における「 $C_3-C_8$  シクロアルキルスルホニル基」は、1個の上記  $C_3-C_8$  シクロアルキル基で置換されたスルホニル基 ( $-SO_2-$ ) であり、例えば、シクロプロパンスルホニル基、シクロブタンスルホニル基、シクロペンタンスルホニル基、シクロヘキサンスルホニル基、シクロヘプタンスルホニル基、または、シクロオクタンスルホニル基であり得、好適には、 $C_3-C_6$  シクロアルキルスルホニル基であり、より好適には、 $C_3-C_5$  シクロアルキルスルホニル基であり、さらに好適には、 $C_3-C_4$  シクロアルキルスルホニル基 (シクロプロパンスルホニル基またはシクロブタンスルホニル基) であり、最も好適には、シクロプロパンスルホニル基である。

[0143] 一般式 (If) において、 $Xf^1$  は、好適には、式  $-NH-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  を有する基であり、より好適には、式  $-O-$  を有する基である。

一般式 (If) において、 $Yf^1$  がフェニル基または置換フェニル基であるとき、 $Yf^1$  に結合する  $Xf^1$  および  $Yf^2$  の置換位置は、好適には、1 および 3 位 (下記  $Yf^{1a}$  により示される) または 1 および 4 位 (下記  $Yf^{1b}$  により示される) であり、より好適には、1 および 4 位である。 $Yf^1$  がチエニル基または置換チエニル基であるとき、 $Xf^1$  および  $Yf^2$  の置換位置は、好適には、2 および 4 位または 2 および 5 位 (下記  $Yf^{1c}$  により示される) であり、より好適には、2 および 5 位である。 $Yf^1$  がピリジル基または置換ピリジル基であるとき、 $Xf^1$  および  $Yf^2$  の置換位置は、好適には、2 および 4 位、2 および 5 位 (下記  $Yf^{1d}$  により示される)、3 および 5 位、または、3 および 6 位 (下記  $Yf^{1e}$  により示される) であり、より好適には、2

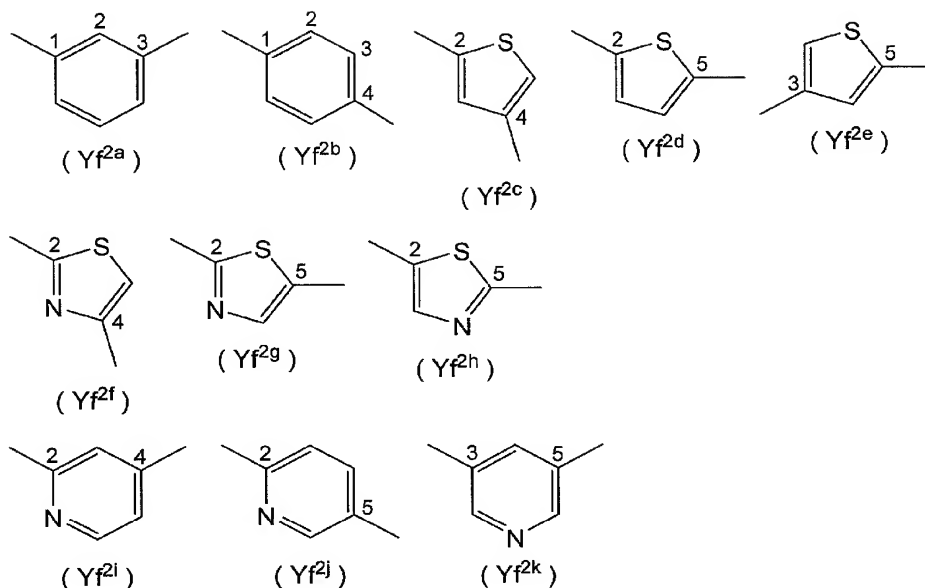
および5位または3および6位である。

[0144] [化12]



一般式(If)において、Yf<sup>2</sup>がフェニル基または置換フェニル基であるとき、Yf<sup>2</sup>に結合するYf<sup>1</sup>およびRf<sup>8</sup>の置換位置は、好適には、1および3位(下記Yf<sup>2a</sup>により示される)または1および4位(下記Yf<sup>2b</sup>により示される)であり、より好適には、1および4位である。Yf<sup>2</sup>がチエニル基または置換チエニル基であるとき、Yf<sup>1</sup>およびRf<sup>8</sup>の置換位置は、好適には、2および4位(下記Yf<sup>2c</sup>により示される)、2および5位(下記Yf<sup>2d</sup>により示される)、または、3および5位(下記Yf<sup>2e</sup>により示される)であり、より好適には、2および5位である。Yf<sup>2</sup>がチアゾリル基または置換チアゾリル基であるとき、Yf<sup>1</sup>およびRf<sup>8</sup>の置換位置は、好適には、2および4位(下記Yf<sup>2f</sup>により示される)、2および5位(下記Yf<sup>2g</sup>により示される)、または、5および2位(下記Yf<sup>2h</sup>により示される)であり、より好適には、2および5位である。Yf<sup>1</sup>がピリジル基または置換ピリジル基であるとき、Yf<sup>1</sup>およびRf<sup>8</sup>の置換位置は、好適には、2および4位(下記Yf<sup>2i</sup>により示される)、2および5位(下記Yf<sup>2j</sup>により示される)、または、3および5位(下記Yf<sup>2k</sup>により示される)であり、より好適には、2および5位である。

[化13]



一般式(If)において、Yf<sup>2</sup>が置換フェニル基である場合、Yf<sup>2</sup>の当該置換基は、好適には、置換基群β f1より選択される基であり、より好適には、置換基群β f2より選択される基であり、さらに好適には、置換基群β f3より選択される基であり、最も好適には、メチル基、フルオロ基またはクロロ基である。また、Yf<sup>2</sup>が上記Yf<sup>2b</sup>であるとき、Yf<sup>2</sup>の当該置換基の置換位置は、好適には、2位または3位であり、より好適には、3位である。Yf<sup>2</sup>の当該置換基は、特に好適には、2-メチル基、3-フルオロ基または3-クロロ基である。

[0145] また、一般式(If)において、以下の化合物は好適である；

(i) Rf<sup>8</sup>が、式-Xf<sup>2e</sup>Rf<sup>10e</sup>

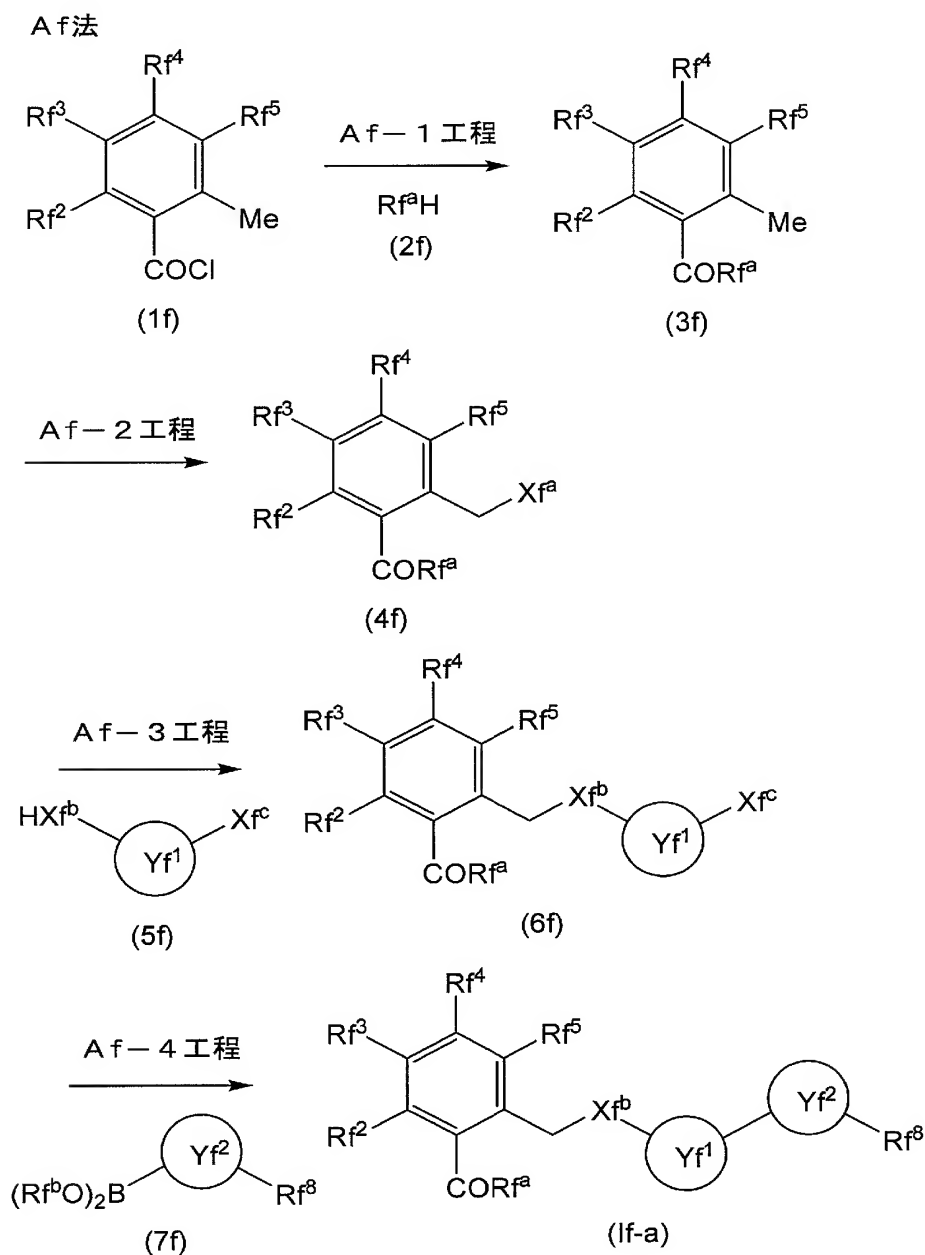
[式中、Rf<sup>10e</sup>は、式-CORf<sup>11e</sup>(式中、Rf<sup>11e</sup>は、ヒドロキシル基またはメキシ基を示す)を有する基を示し、Xf<sup>2e</sup>は、メチレン基、または、置換メチレン基(当該置換基は、1個のヒドロキシメチル基であるか、または、2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成する)を示す。]を有する基であり、

Yf<sup>2</sup>が、上記Yf<sup>2a</sup>に示される置換フェニル基(当該置換基は、置換基群β f3より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合するYf<sup>1</sup>、Rf<sup>8</sup>および置換基群β f3より選択される基の置換位置は、それぞれ、1、3および2位である)である化合物；または、  
(ii) Rf<sup>8</sup>が、式-SO<sub>2</sub>Meを有する基であり、Yf<sup>2</sup>が上記Yf<sup>2a</sup>に示されるフェニル基(当該

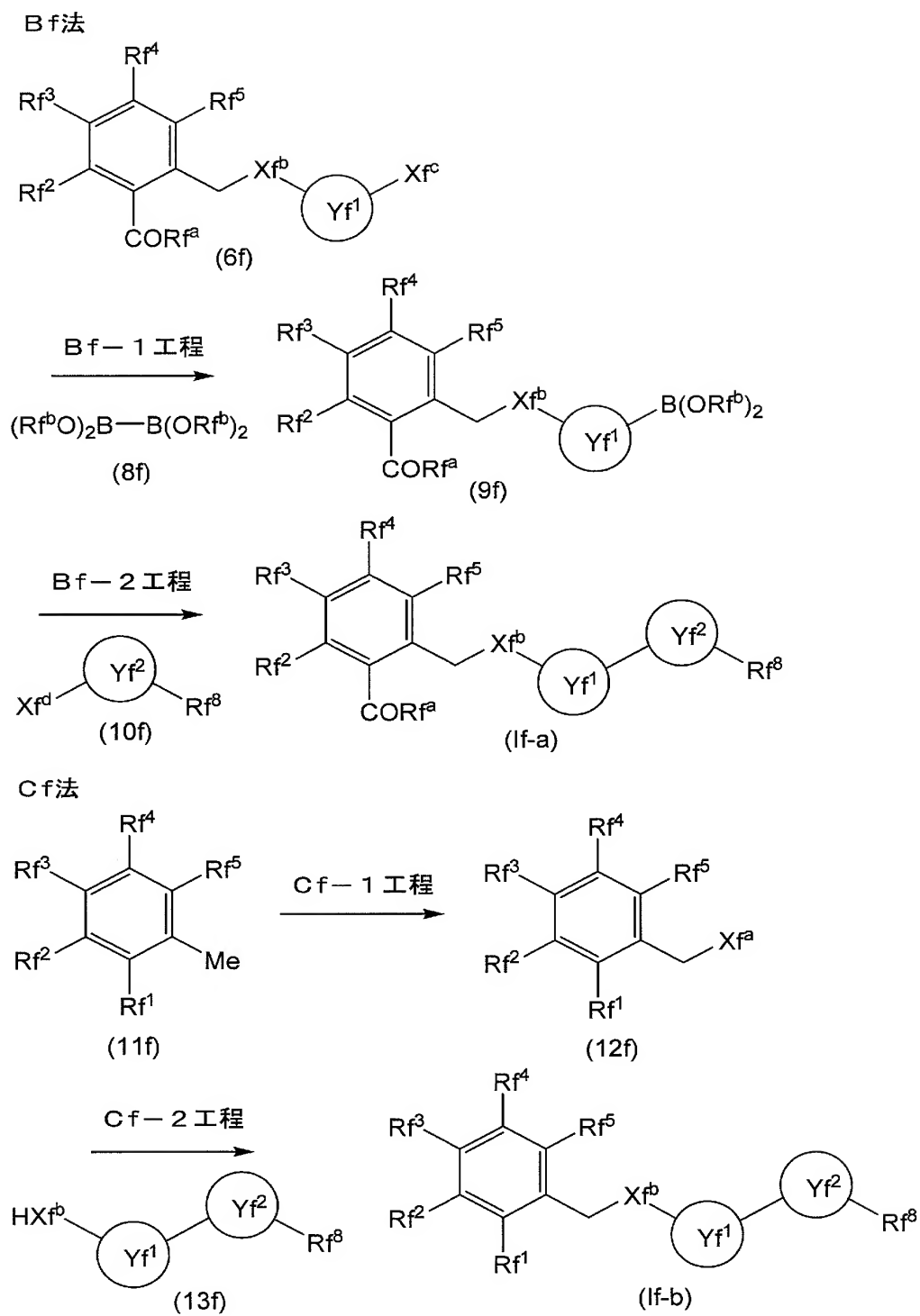
フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および3位である)である化合物。

[0146] 本発明の一般式(If)で表される化合物は、以下のAf法乃至Pf法に従って製造することができる。

[0147] [化14]

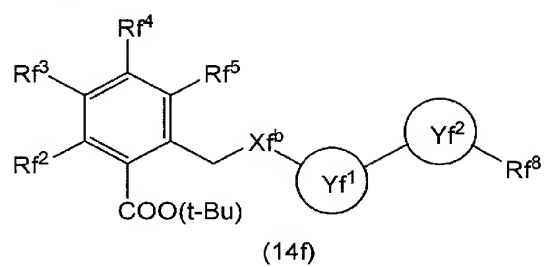


[0148] [化15]

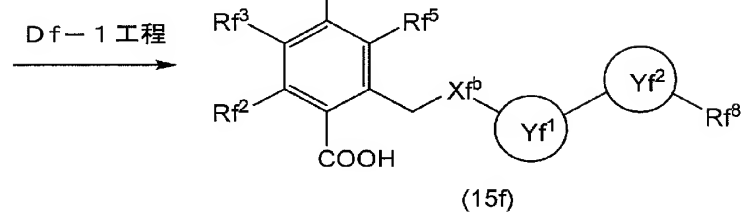




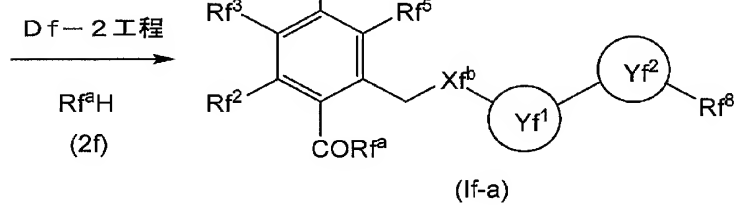
Df法



Df-1工程

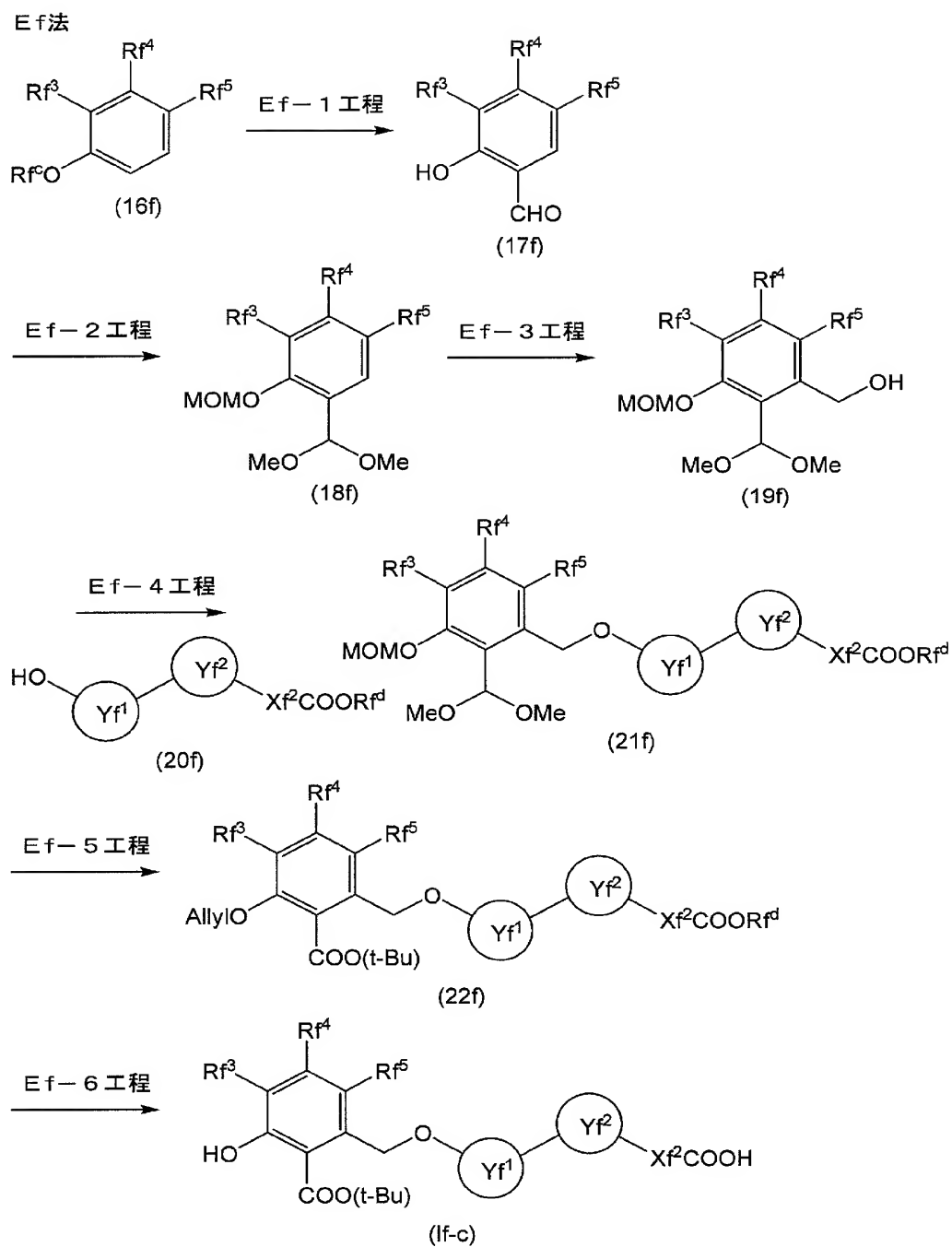


Df-2工程



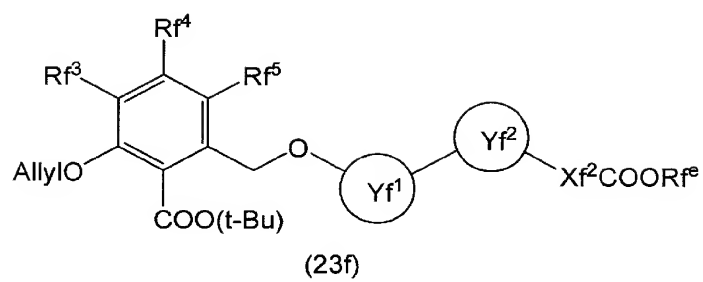
RfaH  
(2f)

[0150] [化17]

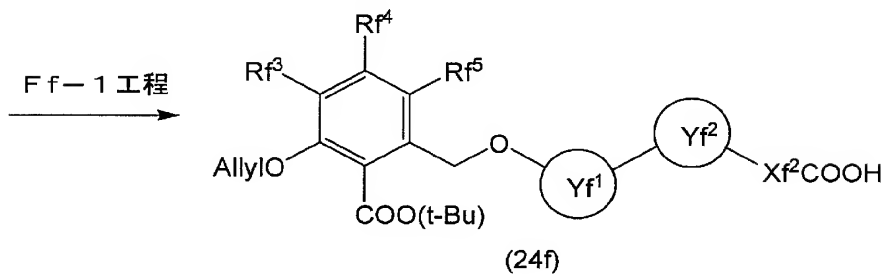


[0151] [化18]

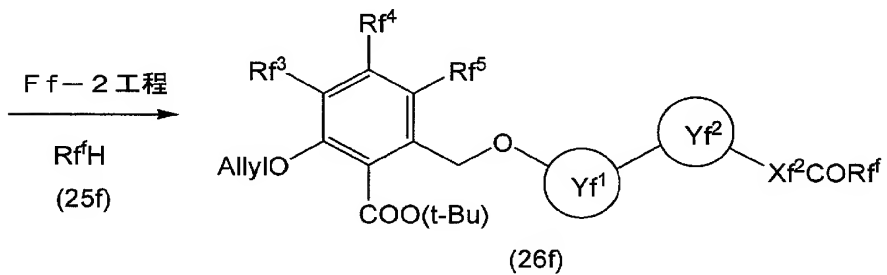
F f 法



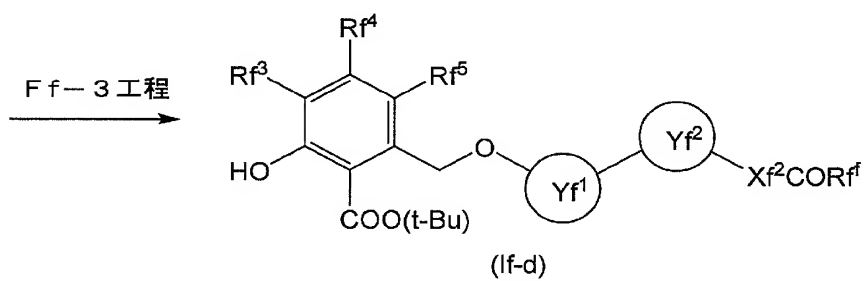
F f - 1 工程



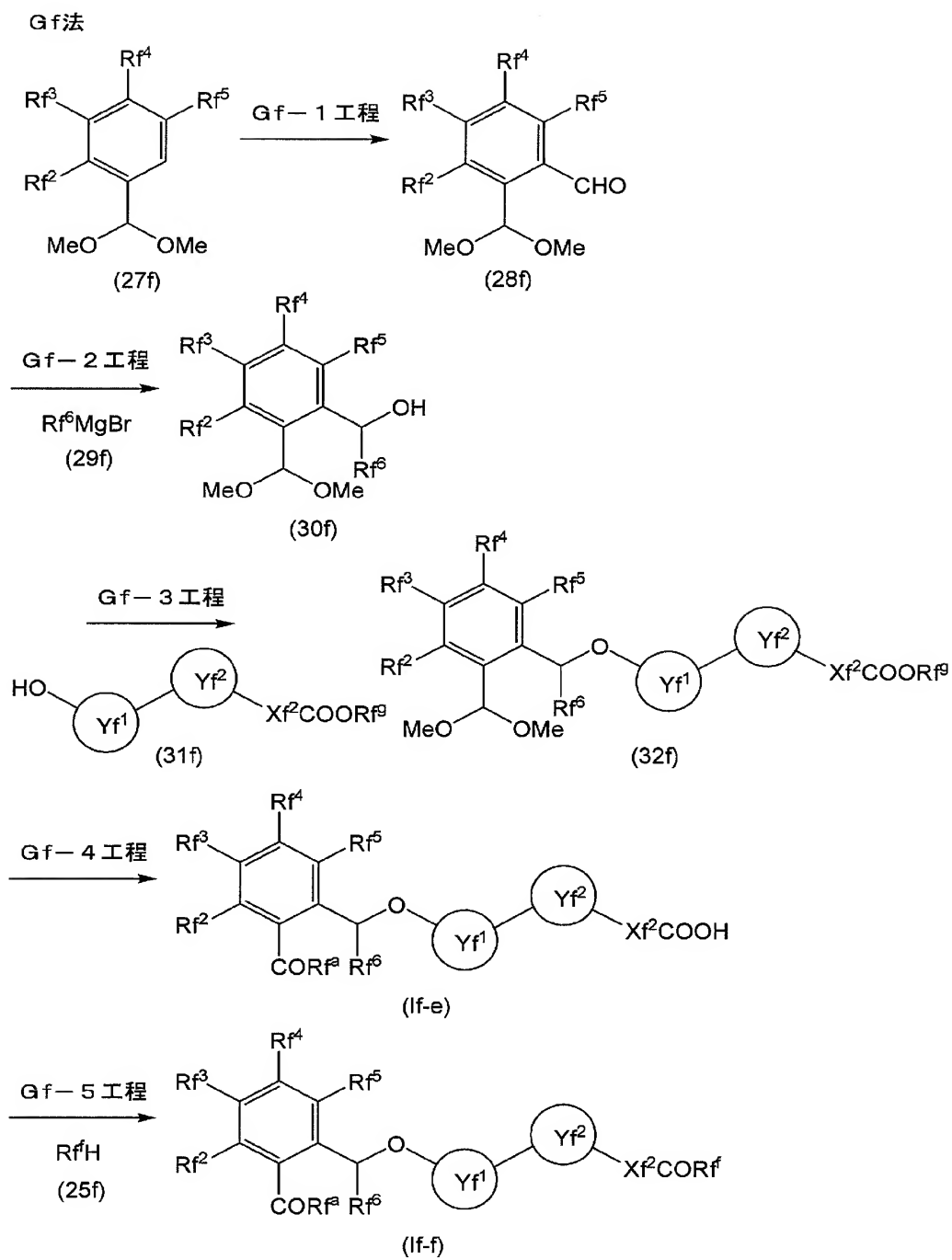
F f - 2 工程



F f - 3 工程

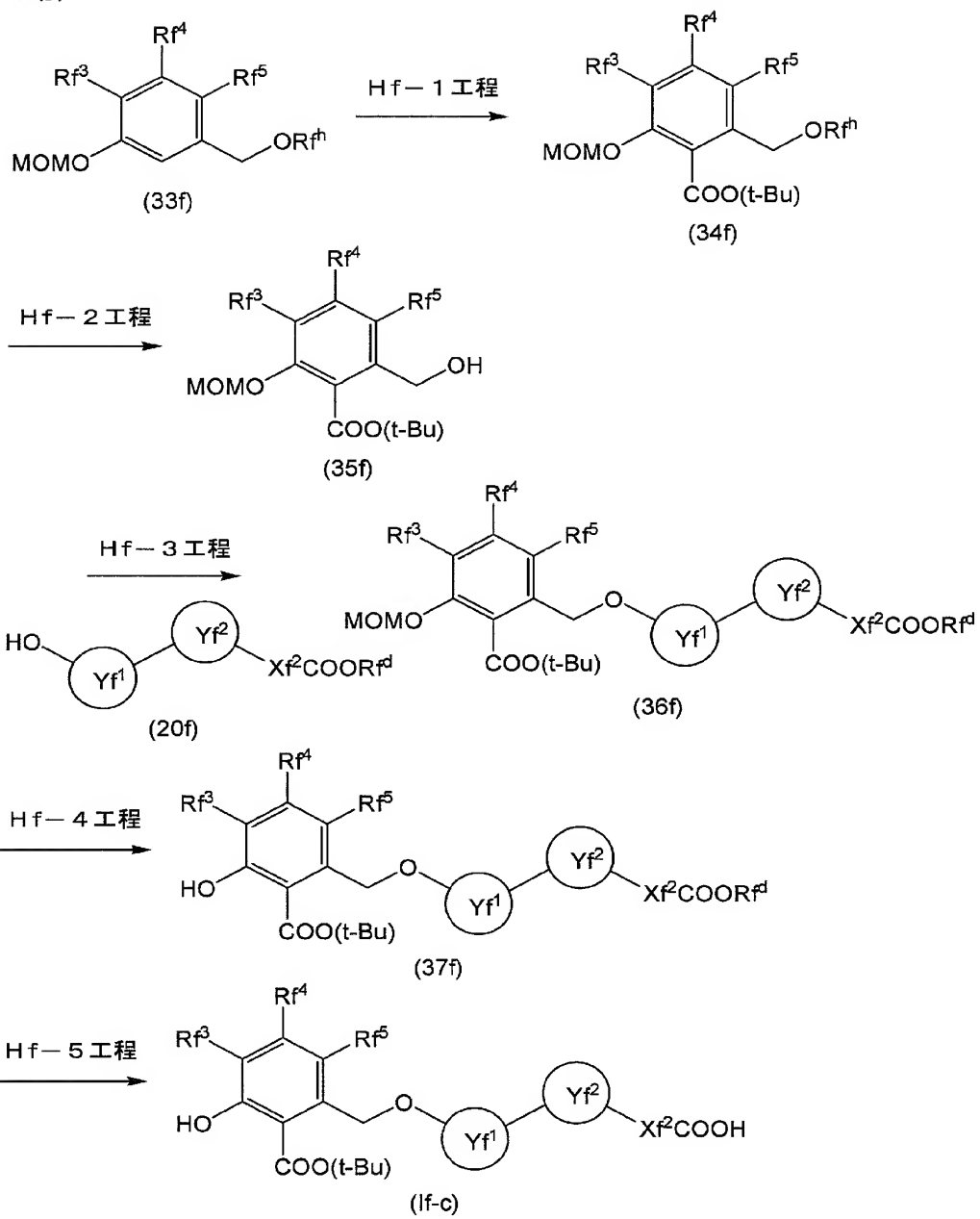


[0152] [化19]



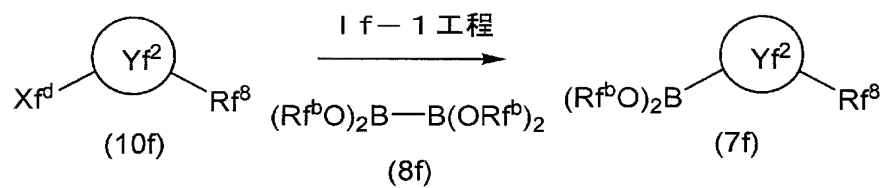
[0153] [化20]

Hf法

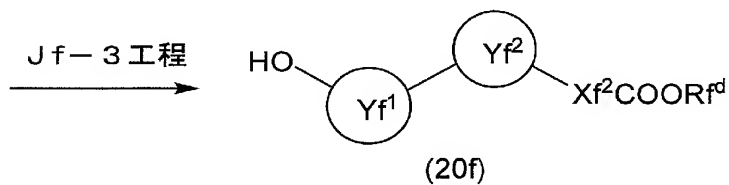
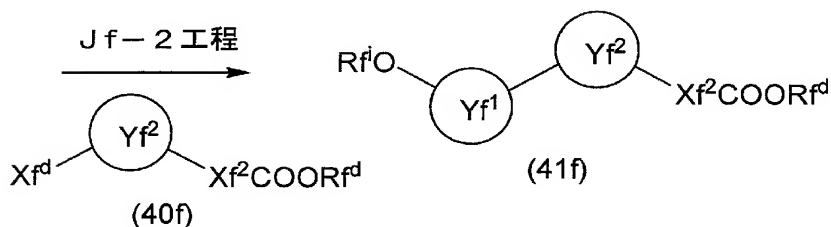
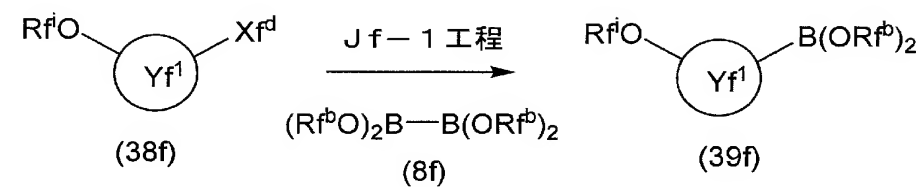


[0154] [化21]

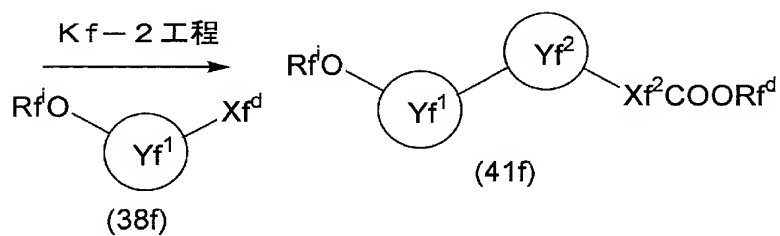
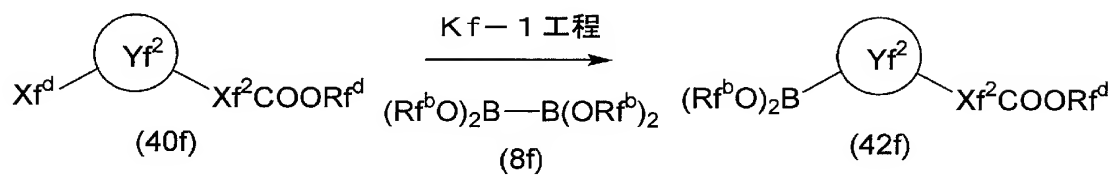
I f 法



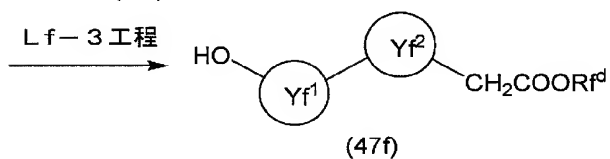
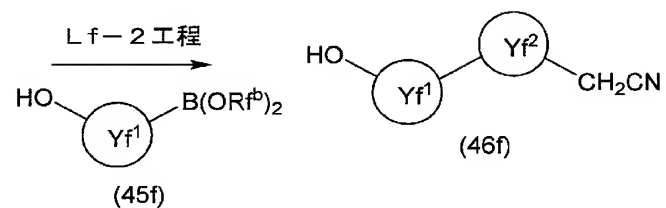
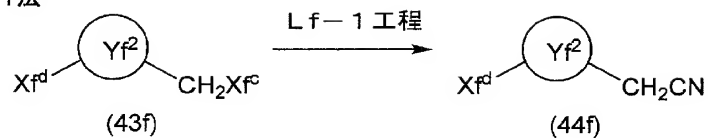
J f 法



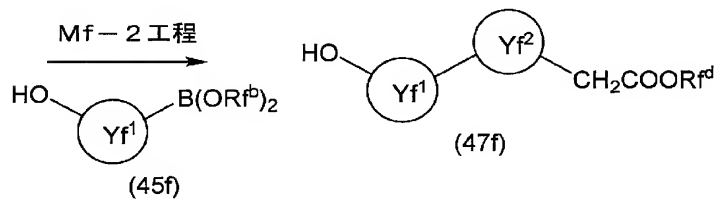
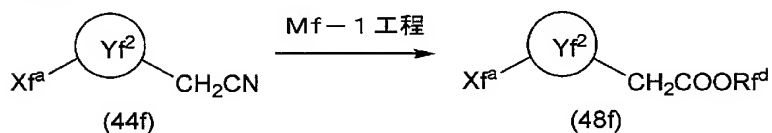
K f 法



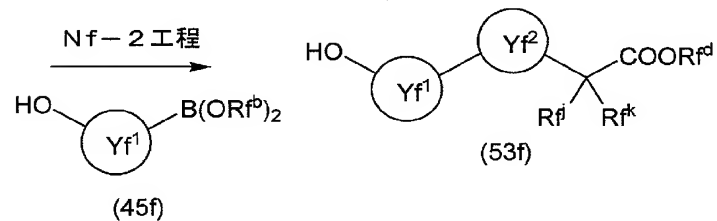
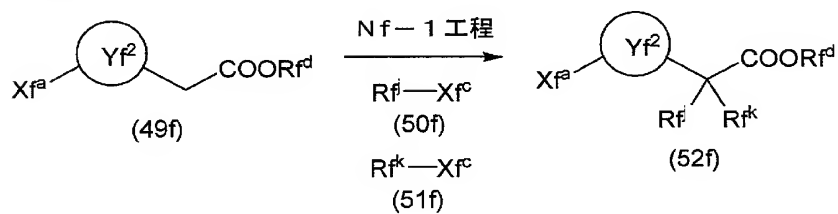
Lf法



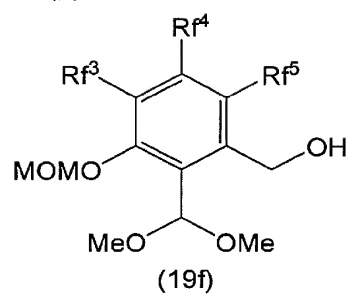
Mf法



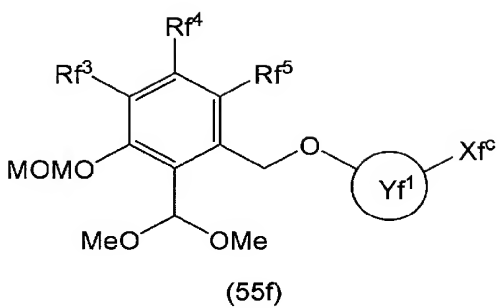
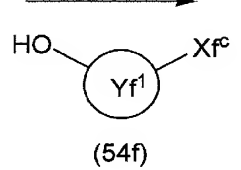
Nf法



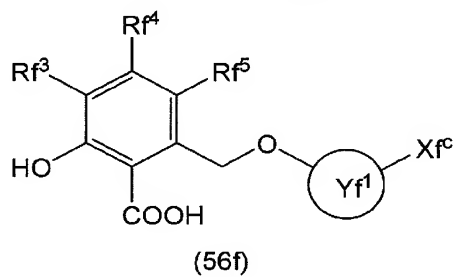
Of法



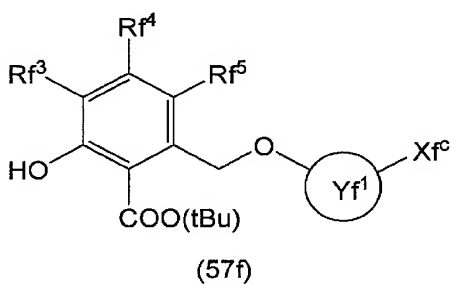
Of-1工程



Of-2工程



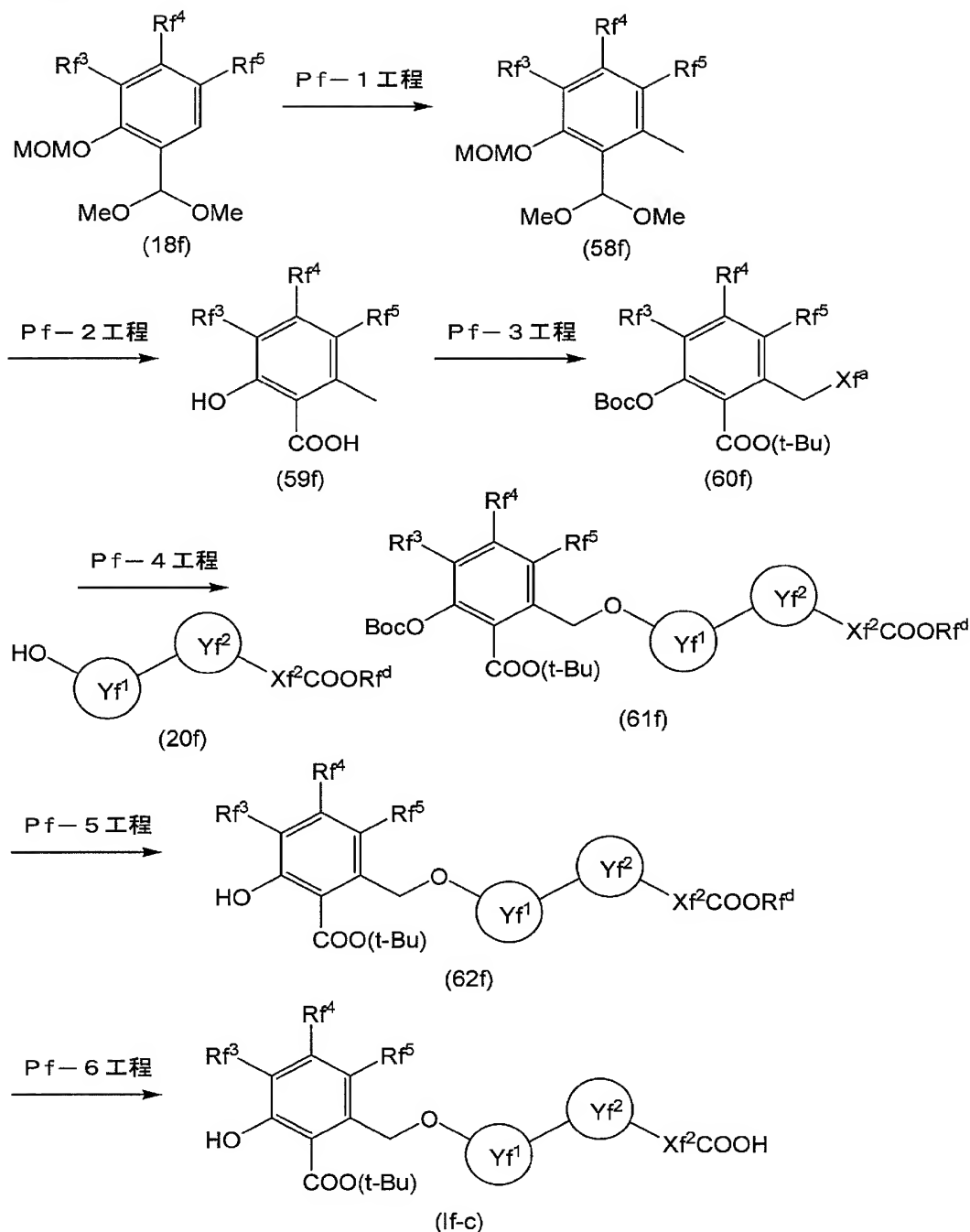
Of-3工程



[0157] [化24]



Pf法



[0158] 上記Af法乃至Pf法の化合物の構造式において、 $\text{Rf}^1$ 、 $\text{Rf}^2$ 、 $\text{Rf}^3$ 、 $\text{Rf}^4$ 、 $\text{Rf}^5$ 、 $\text{Rf}^6$ 、 $\text{Rf}^8$ 、 $\text{Xf}^2$ 、 $\text{Yf}^1$ 、および、 $\text{Yf}^2$ は、上記のものと同意義を示し、 $\text{Rf}^7$ は、 $\text{Rf}^9$ における $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ基、ハロゲン $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ基、フェニル- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルコキシ基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルアミノ基、または、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキルアミノ基を示し、 $\text{Rf}^b$ は、水素原子

または $C_1-C_6$ アルキル基を示し、2個の $R^f$ が一緒となってエチレン基またはトリメチレン基(当該エチレン基またはトリメチレン基は、1乃至4個のメチル基で置換されてもよい)を形成してもよく、 $R^f$ は、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を示し、 $R^d$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基またはアリル基を示し、 $R^e$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R^f$ は、 $R^{d1}$ における $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基を示し、 $R^g$ は、アリル基を示し、 $R^h$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基およびフェニル基からなる群より選択される3個の基で置換されたシリル基(好適には、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基またはトリイロプロピルシリル基)を示し、 $R^i$ は、ヒドロキシ基の保護基を示し、好適には、 $C_1-C_6$ アルキル基およびフェニル基からなる群より選択される3個の基で置換されたシリル基(特に、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基またはトリイロプロピルシリル基)、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、または、アリル基であり、 $R^j$ および $R^k$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基を示し、一緒となってエチレン基またはトリメチレン基を形成してもよく、 $X^f$ および $X^g$ は、クロロ基、ブロモ基またはヨード基を示し、 $X^h$ は、式-NH-、-NR $^{d2}$ -、-O-、または、-S-を有する基を示し、 $X^i$ は、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、または、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、Allylは、アリル基を示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示し、t-Buは、tert-ブチル基を示し、MOMは、メトキシメチル基を示す。

- [0159] 下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において、反応基質となる化合物が、アミノ基、水酸基またはカルボキシ基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入を行ってもよく、また、必要に応じて適宜、導入した保護基の除去を行なってもよい。そのような保護基は、通常反応を進行させるために用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入反応、および、当該保護基の除去反応は、上記文献に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

[0160] 下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ヘキサン、ペンタン、石油エーテル、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；および、これらの混合物からなる。

[0161] 下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ペンタフルオロプロピオン酸のような有機酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸、および、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような無機酸からなる。

[0162] 下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナ

トリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなリチウムシリルアミド；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；および、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミンからなる。

[0163] 下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

下記Af法乃至Pf法の各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から単離される。例えば、(i) 必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、(ii) 反応混合物に水および水と混和しない溶媒(例えば、塩化メチレン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等)を加えて、目的化合物を抽出し、(iii) 有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、(iv) 溶媒を留去することによって、目的化合物が得られる。得られた目的化合物は、必要に応じ、常法、例えば、再結晶、再沈澱、または、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等により、更に精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0164] (Af法)

Af法は、式(If)において、 $Rf^1$ が $-CORf^6$ であり、 $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が $Xf^6$ である化合物(If-a)を製造する方法である。

(Af-1工程)

Af-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(1f)

を、塩基の存在下または非存在下にて化合物(2f)と反応させて、化合物(3f)を製造する工程である。

Af-1工程において、化合物(2f)の $R^f$ が $C_1-C_{10}$ アルコキシ基、ハロゲン $C_1-C_{10}$ アルコキシ基またはフェニル- $(C_1-C_{10}$ アルコキシ)基である場合には、塩基の非存在下にて、化合物(2f)の代わりに化合物(2fa)  $R^fX^f$  (式中、 $X^f$ は、アルカリ金属を示し、好適には、ナトリウムまたはカリウムである)を使用することができる。

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、通常エステル化反応またはアミド化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、有機アミンであり、より好適には、トリエチルアミンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、 $-20$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

Af-1工程は、化合物(1f)の代わりにカルボン酸化合物を使用して、Df-2工程と同様の方法に従い行うこともできる。

#### [0165] (Af-2工程)

Af-2工程は、Af-1工程で得られる化合物(3f)をハロゲン化剤でハロゲン化して、化合物(4f)を製造する工程である。

使用されるハロゲン化剤は、通常ハロゲン化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミドのようなN-ハロゲノスクシンイミド、または、臭素、沃素のようなハロゲンであり得、好適には、N-ハロゲノスクシンイミドであり、より好適には、N-ブロモスクシンイミドである。Af-2工程は、必要に応じて、アゾイソブチロニトリルのようなラジカル反応開始試薬(好適には、アゾイソブチロニトリルまたは過酸化ベンゾイル)の存在下にて行うことができる。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、芳香族炭化水素類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ベンゼンまたは四塩化炭素である。

反応温度は、通常、20乃至200℃であり、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0166] (Af-3工程)

Af-3工程は、Af-2工程で得られる化合物(4f)を、塩基存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(5f)と反応させて、化合物(6f)を製造する工程である。

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、通常フェノール類のアルキル化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはアルカリ金属水素化物であり、より好適には、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常、-20乃至100℃であり、好適には、0乃至50℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0167] (Af-4工程)

Af-4工程は、Af-3工程で得られる化合物(6f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、化合物(7f)と反応させ、化合物(If-a)を製造する工程である。化合物(7f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られるか、または、If法により製造することができる。

使用されるパラジウム触媒は、通常炭素-炭素結合生成反応に使用されるものであれば特に限定はなく、J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21<sup>st</sup> Century, 2004年, John Wiley & Sons, Inc 等に記載されたパラジウム触媒であり得る。使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パラジウム(II)、酢酸パラジウム

ム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物、パラジウム(II)アセチルアセトナート、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)クロリド、ビス(アセタート)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)、trans-ベンジル(クロロ)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、または、水酸化パラジウム-炭素であり得、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、または、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物である。

- [0168] Af-4工程において、必要に応じて適宜、上記パラジウム触媒に配位し得るリン配位子を使用してもよい。使用されるリン配位子は、J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21<sup>st</sup> Century, 2004年, John Wiley & Sons, Inc 等に記されたリン配位子であり得る。使用されるリン配位子は、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*m*-トリルホスフィン、トリ-*p*-トリルホスフィン、トリス(2,6-ジメトキシフェニル)ホスフィン、トリス[2-(ジフェニルホスフィノ)エチル]ホスフィン、ビス(2-メトキシフェニル)フェニルホスフィン、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、トリ-*t*-ブチルホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジメチルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン、1,6-ビス(ジフェニルホスフィノ)ヘキサン、1,2-ビス(ジメチルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(2-ジフェニルホスフィノエチル)フェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-PHOS)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリ-*iso*-プロピル-1,1'-ビフェニル(X-PHOS)、または、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル(DPEphos)であり得、好適に

は、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、または、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルである。

使用される塩基は、上記塩基群より選択される塩基またはアルカリ金属リン酸塩であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩であり、より好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、炭化水素類、エーテル類、アルコール類、アミド類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、トルエン、テトラヒドロフラン、エタノール、ジメチルアセトアミド、水、または、これらの混合物であり、最も好適には、トルエンとエタノールの混合物、テトラヒドロフランと水の混合物、または、ジメチルアセトアミドと水の混合物である。

反応温度は、通常、20乃至200℃であり、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、3時間乃至24時間である。

#### [0169] (Bf法)

Bf法は、式(If)において、 $Rf^1$ が $-CORf^a$ であり、 $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が $Xf^b$ である化合物(If-a)を製造する方法である。

##### (Bf-1工程)

Bf-1工程は、Af-3工程で得られる化合物(6f)を、パラジウム試薬および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(8f)と反応させて、化合物(9f)を製造する工程である。

使用されるパラジウム触媒は、Af-4工程で示されたものと同様であり得、好適には、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物である。また、Af-4工程と同様に、必要に応じて適宜リン配位子を使用することができる。

使用される塩基は、上記塩基群に示された塩基、または、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのような酢酸アルカリ金属塩であり、好適には、酢酸アルカリ金属塩であり、より好適には、酢酸カリウムである。



使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、スルホキシド類またはこれらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、または、これらの混合物であり、さらに好適には、ジメチルスルホキシドまたはジオキサンである。

反応温度は、通常、20乃至200℃であり、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、2時間乃至12時間である。

#### (Bf-2工程)

Bf-2工程は、Bf-1工程で得られる化合物(9f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(10f)と反応させ、化合物(If-a)を製造する工程である。

Bf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

#### [0170] (Cf法)

Cf法は、式(If)において、 $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が $Xf^b$ である化合物(If-b)を製造する方法である。

#### (Cf-1工程)

Cf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(11f)をハロゲン化剤でハロゲン化して、化合物(12f)を製造する工程である。

Cf-1工程は、Af-2工程と同様の方法に従い、行うことができる。

#### (Cf-2工程)

Cf-2工程は、Cf-1工程で得られる化合物(12f)を、塩基存在下にて化合物(13f)と反応させて、化合物(If-b)を製造する工程である。化合物(13f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られるか、または、Jf法、Lf法もしくはMf法により得ることができる。

Cf-2工程は、Af-3工程と同様の方法に従い、行うことができる。

Cf-2工程で得られる化合物(If-b)において $Xf^b$ が式-S-を有する基である化合物(If-b-1)を、溶媒(好適には、塩化メチレン等)中、1または2モルのメタクロロ過安息香酸で酸化することにより、式(If)において $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が

式-SO-または-SO<sub>2</sub>-を有する基である化合物(If-b-2)を製造することができる。

[0171] (Df法)

Df法は、式(If)において、Rf<sup>1</sup>が-CORf<sup>a</sup>であり、Rf<sup>6</sup>およびRf<sup>7</sup>が水素原子であり、Xf<sup>1</sup>がXf<sup>b</sup>である化合物(If-a)を製造する方法である。

(Df-1工程)

Df-1工程は、Af法、Bf法またはCf法で得られる化合物(14f)を酸で処理して、化合物(15f)を製造する工程である。

使用される酸は、上記酸群より選択され、tert-ブチル基の脱離反応に使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、トリフルオロ酢酸または塩酸であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0172] (Df-2工程)

Df-2工程は、Df-1工程で得られる化合物(15f)を、縮合剤の存在下にて公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(2f)と反応させて、化合物(If-a)を製造する工程である。

使用される縮合剤は、通常カルボン酸およびアミン、または、カルボン酸およびアルコールの縮合反応に使用されるものであれば特に限定はなく、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations. Second Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc. 等に記載された縮合剤であり得る。使用される縮合剤は、例えば、

(i) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジドのような磷酸エステル類と下記塩基の組合わせ；

(ii) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類；上記カルボジイミド類と下記塩基の組合わせ；上記カルボジイミド類とN-ヒドロ

キシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシー5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物の組合わせ；

(iii) 2,2'-ジピリジル ジスルフィド、2,2'-ジベンゾチアゾリル ジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合わせ；

(iv) 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、2-ブロモ-1-エチルピリジニウム クロリドのような2-ハロゲノ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類と下記塩基の組合わせ；または、

(v) 1, 1'-オキサリルジイミダゾール、N,N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；または、

(vi) p-トルエンスルホニルクロリド、2,4,6-トリメチルスルホニルクロリド、2,4,6-トリイソプロピルスルホニルクロリドのようなスルホニルクロリド類と下記塩基の組合わせであり得、好適には、カルボジイミド類と塩基の組合わせ、2-ハロゲノ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類と塩基の組合わせ、または、スルホニルクロリド類と塩基の組合わせであり得、より好適には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと塩基の組合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージドと塩基の組合わせ、または、2,4,6-トリイソプロピルスルホニルクロリドと塩基の組合わせである。

上記縮合剤と組合わせて使用される塩基は、好適には、上記塩基群の有機アミンであり、より好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、または、これらの混合物であり、最も好適には、トリエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、または、これらの混合物である。Df-2工程において化合物(12f)がアミンである場合には、過剰量の化合物(12f)を塩基として用いることもできる。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、3時間乃至24時間であ

る。

またDf-2工程は、化合物(15f)を溶媒(好適には、塩化メチレン等)中で、オキサリルクロリド、チオニルクロリド等により酸クロリドへ変換した後、塩基(好適には、トリエチルアミン等)の存在下にて化合物(2f)もしくは上記の化合物(2fa)と反応させることによって行うこともできる。

[0173] (Ef法)

Ef法は、式(If)において、 $Rf^1$ が $-COO(t-Bu)$ であり、 $Rf^2$ がヒドロキシル基であり、 $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が式 $-O-$ を有する基であり、 $Rf^8$ が $-Xf^2COOH$ である化合物(If-c)を製造する方法である。

(Ef-1工程)

Ef-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(16f)を、アルキルリチウムおよび塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドと反応させ、化合物(17f)を製造する工程である。

使用されるアルキルリチウムは、上記塩基群に示されたアルキルリチウムより選択され、好適には、*n*-ブチルリチウムである。

使用される塩基は、リチウムイオンに配位する性質を有するものであり得、好適には、テトラメチルエチレンジアミンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジエチルエーテルである。

反応温度は、通常、 $-80$ 乃至 $50^{\circ}C$ であり、好適には、 $-50$ 乃至 $20^{\circ}C$ である。

反応時間は、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

Ef-1工程において、化合物(16f)の種類に応じて、化合物(17f)においてヒドロキシル基が $-ORf^6$ である化合物が得られる場合がある。この場合には、得られた化合物を酸(好適には、無機酸、より好適には、塩酸)で処理して $Rf^6$ の除去反応を行うことにより、化合物(17f)を得ることができる。

[0174] (Ef-2工程)

Ef-2工程は、

(Ef-2a工程):Ef-1工程で得られる化合物(17f)を、酸存在下にてオルトギ酸メチルと反応させる工程;および、

(Ef-2b工程):Ef-2a工程で得られる化合物を、塩基存在下にてクロロメチルメチルエーテルと反応させて、化合物(18f)を製造する工程からなる。

(Ef-2a工程)

使用される酸は、上記酸群より選択され、好適には、有機スルホン酸であり、より好適には、カンファースルホン酸である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールである。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、2時間乃至12時間である。

(Ef-2b工程)

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、好適には、有機アミンであり、より好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、通常、-20乃至100℃であり、好適には、0乃至50℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、3時間乃至24時間である。

[0175] (Ef-3工程)

Ef-3工程は、

(Ef-3a工程):Ef-2工程で得られる化合物(18f)を、アルキルリチウムおよび塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドと反応させる工程;および、

(Ef-3b工程):Ef-3a工程で得られる化合物を還元剤により還元して、化合物(19f)を製造する工程からなる。

(Ef-3a工程)

使用されるアルキルリチウムは、上記塩基群に示されたアルキルリチウムより選択さ

れ、好適には、*n*-ブチルリチウムである。Ef-3a工程において、化合物(18f)および*n*-ブチルリチウムのモル数の比は、好適には、1:1乃至1:3であり、より好適には、1:1.5乃至1:2.5である。

使用される塩基は、リチウムイオンに配意する性質を有するものであり得、好適には、テトラメチルエチレンジアミンである。Ef-3a工程において、化合物(18f)およびテトラメチルエチレンジアミンのモル数の比は、好適には、1:1乃至1:3であり、より好適には、1:1乃至1:2.5である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、-80乃至60℃であり、好適には、-50乃至40℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至10時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

#### (Ef-3b工程)

使用される還元剤は、通常ホルミル基の還元反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属であり得、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、アルコール類またはこれらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノールまたはこれらの混合物であり、最も好適には、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物である。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

#### [0176] (Ef-4工程)

Ef-4工程は、Ef-3工程で得られる化合物(19f)を、アゾジカルボキシレート試薬およびホスフィン試薬の存在下にて化合物(20f)と反応させて、化合物(21f)を製造する工程である。化合物(20f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる

か、または、Jf法、Lf法もしくはMf法により得ることができる。

使用されるアゾジカルボキシレート試薬は、通常Mitsunobu反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジプロピルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ(tert-ブチル)アゾジカルボキシレートのようなジアルキルアゾジカルボキシレート;ビス(2,2,2-トリクロロエチル)アゾジカルボキシレート;ジフェニルアゾジカルボキシレート;1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン;N,N,N',N'-(テトラメチルアゾジカルボキサミド);または、ジベンジルアゾジカルボキシレートであり得、好適には、ジアルキルアゾジカルボキシレートまたは1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンであり、より好適には、ジエチルアゾジカルボキシレートまたは1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンである。アゾジカルボキシレート試薬として、ポリスチレン等の高分子に固定化されたアゾジカルボキシレート試薬[好適には、エトキシカルボニルアゾカルボキシメチル ポリスチレン(ノババイオケム社、製品番号01-64-0371)のようなポリスチレンに固定化されたアゾジカルボキシレート試薬]を使用することもできる。

使用されるホスフィン試薬は、通常Mitsunobu反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリス(メキシフェニル)ホスフィン、トリス(クロロフェニル)ホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィンまたは、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルであり得、好適には、トリフェニルホスフィンまたはトリ-n-ブチルホスフィンである。ホスフィン試薬として、ポリスチレン等の高分子に固定化されたホスフィン試薬(好適には、トリフェニルホスフィン ポリスチレンのようなポリスチレンに固定化されたトリフェニルホスフィン)を使用することもできる。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、芳香族炭化水素類またはエーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至12時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0177] (Ef-5工程)

Ef-5工程は、

(Ef-5a工程):Ef-4工程で得られる化合物(21f)において、酸存在下にて、ジメトキシメチル基をホルミル基へ変換し、メトキシメチル基を除去する工程;

(Ef-5b工程):Ef-5a工程で得られる化合物のヒドロキシル基を、塩基存在下にてアリルブロミドと反応させる工程;

(Ef-5c工程):Ef-5b工程で得られる化合物を、リン酸二水素ナトリウムおよび2-メチル-2-ブテンの存在下にて、次亜塩素酸ナトリウム( $\text{NaClO}_2$ )により酸化する工程;および、

(Ef-5d工程):Ef-5c工程で得られる化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド ジtert-ブチル アセタール $[\text{Me}_2\text{NC}[\text{O}(\text{t-Bu})]_2]$ と反応させて化合物(22f)を製造する工程からなる。

(Ef-5a工程)

使用される酸は、上記酸群より選択され、好適には、有機スルホン酸または無機酸であり、より好適には、p-トルエンスルホン酸または塩酸である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類またはケトン類であり、より好適には、テトラヒドロフランまたはアセトンである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

(Ef-5b工程)

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、より好適には、炭酸カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

(Ef-5c工程)

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、アルコール



類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、1, 4-ジオキサンと水の混合物、2-メチル-2-プロパノールと水の混合物、または、1, 4-ジオキサン/2-メチル-2-プロパノール/水の混合物である。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

(Ef-5d工程)

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

反応温度は、通常、50乃至200℃であり、好適には、80乃至150℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

(Ef-6工程)

Ef-6工程は、

(Ef-6a工程):Ef-5工程で得られる化合物(22f)のアリルオキシ基において、パラジウム試薬存在下にて、アリル基を除去する工程;および、

(Ef-6b工程):Ef-6a工程で得られる化合物の塩基存在下における加水分解反応により化合物(If-c)を製造する工程からなる。

Ef-6工程において、化合物(22f)のR<sup>d</sup>がアリル基である場合には、Ef-6a工程においてR<sup>d</sup>が同時に除去されるため、Ef-6b工程を行う必要はない。

(Ef-6a工程)

使用されるパラジウム試薬は、通常アリル基の脱離反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、Af-4工程で示されたものと同様であり得、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。

Ef-6a工程において、必要に応じて適宜、補足剤を使用することができる。使用される補足剤は、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ギ酸、酢酸、2-エチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸ナトリウム塩、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン、マロン酸ジメチル、または、トリブチルスズヒドリドであり得、

好適には、ピロリジンまたはモルホリンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、または、エーテル類および水の混合物であり、より好適には、ジオキサンおよび水の混合物である。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至12時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

(Ef-6b工程)

使用される塩基は、上記塩基群のアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、アルコール類またはこれらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノールまたはこれらの混合物である。Ef-6b工程において水は必ず使用され、溶媒として水のみを用いることもできる。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至36時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

[0178] (Ff法)

Ff法は、式(If)において、 $Rf^1$ が $-COO(t-Bu)$ であり、 $Rf^2$ がヒドロキシル基であり、 $Rf^6$ および $Rf^7$ が水素原子であり、 $Xf^1$ が式 $-O-$ を有する基であり、 $Rf^8$ が $-Xf^2CORf^f$ である化合物(If-d)を製造する方法である。

(Ff-1工程)

Ff-1工程は、Ef-5工程で得られる化合物(23f)において、 $Rf^6$ の除去反応を行うことにより、化合物(24f)を製造する工程である。

Ff-1工程は、Ef-6b工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Ff-2工程)

Ff-2工程は、Ff-1工程で得られる化合物(24f)を、縮合剤の存在下にて公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(25f)と反応させて、化合物(

26f)を製造する工程である。

Ff-2工程は、Df-2工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Ff-3工程)

Ff-3工程は、Ff-2工程で得られる化合物(26f)のアリルオキシ基において、パラジウム試薬存在下にてアリル基を除去することにより、化合物(If-d)を製造する工程である。

Ff-3工程は、Ef-6a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

[0179] (Gf法)

Gf法は、式(If)において、 $Rf^1$ が $-CORf^d$ であり、 $Rf^2$ が水素原子であり、 $Xf^d$ が式-O-を有する基であり、 $Rf^3$ が $-Xf^2COOH$ または $-Xf^2CORf^d$ である化合物(If-e)または化合物(If-f)を製造する方法である。

(Gf-1工程)

Gf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(27f)を、アルキルリチウムおよび塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドと反応させて、化合物(28f)を製造する工程である。

Gf-1工程は、Ef-3a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Gf-2工程)

Gf-2工程は、Gf-1工程で得られる化合物(28f)を、化合物(29f)と反応させて化合物(30f)を製造する工程である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、0乃至100℃であり、好適には、20乃至60℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

Gf-2工程においては、化合物(29f)の代わりに化合物 $Rf^fMgCl$ を使用することもできる。

(Gf-3工程)

Gf-3工程は、Gf-2工程で得られる化合物(30f)を、アゾジカルボキシレート試薬

およびホスフィン試薬の存在下にて化合物(31f)と反応させて、化合物(32f)を製造する工程である。化合物(31f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られるか、または、Jf法、Lf法もしくはMf法により得ることができる。

Gf-3工程は、Ef-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Gf-4工程)

Gf-4工程は、

(Gf-4a工程): Gf-3工程で得られる化合物(32f)において、酸存在下にて、ジメトキシメチル基をホルミル基へ変換する工程;

(Gf-4b工程): Gf-4a工程で得られる化合物を、リン酸二水素ナトリウムおよび2-メチル-2-ブテンの存在下にて、次亜塩素酸ナトリウム( $\text{NaClO}_2$ )により酸化する工程;

(Gf-4c工程): Gf-4b工程で得られる化合物を、縮合剤の存在下にて公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる上記の化合物(2f)と反応させる工程; および、

(Gf-4d工程): Gf-4c工程で得られる化合物の $-\text{COOR}^f$ 基において、パラジウム試薬存在下にて $\text{R}^f$ 基を除去して、化合物(If-e)を製造する工程からなる。

Gf-4a工程、Gf-4b工程、Gf-4c工程、および、Gf-4d工程は、それぞれEf-5a工程、Ef-5c工程、Df-2工程、および、Ef-6a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Gf-5工程)

Gf-5工程は、Gf-4工程で得られる化合物(If-e)を、縮合剤の存在下にて公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(25f)と反応させて、化合物(If-f)を製造する工程である。

Gf-5工程は、Df-2工程と同様の方法に従い、行うことができる。

[0180] (Hf法)

Hf法は、式(If)において、 $\text{R}^d$ が $-\text{COO}(\text{t-Bu})$ であり、 $\text{R}^e$ がヒドロキシル基であり、 $\text{R}^f$ および $\text{R}^g$ が水素原子であり、 $\text{X}^d$ が式 $-\text{O}-$ を有する基であり、 $\text{R}^h$ が $-\text{X}^f\text{COOH}$ である化合物(If-c)を製造する方法である。

## (Hf-1工程)

Hf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(33f)を、アルキルリチウムおよび塩基の存在下にて、二炭酸ジ-tert-ブチル[(t-BuOC(O)<sub>2</sub>O]と反応させ、化合物(34f)を製造する工程である。

使用されるアルキルリチウムは、上記塩基群に示されたアルキルリチウムより選択され、好適には、n-ブチルリチウムである。

使用される塩基は、リチウムイオンに配位する性質を有するものであり得、好適には、テトラメチルエチレンジアミンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジエチルエーテルである。

反応温度は、通常、-80乃至50℃であり、好適には、-50乃至20℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

## (Hf-2工程)

Hf-2工程は、Hf-1工程で得られる化合物(34f)において、シリル基(Rf<sup>d</sup>)の除去反応を行うことにより、化合物(35f)を製造する工程である。

使用される試薬は、通常シリル基の除去反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、上記酸群に示された酸、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド、弗化カリウムのような弗化物イオン(F<sup>-</sup>)を生成する試薬、または、これらの混合物であり得、好適には、酢酸、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドまたはこれらの混合物であり、より好適には、酢酸およびテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドの混合物である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。Hf-2工程に使用される試薬および溶媒の組合わせとして、酢酸、テトラヒドロフランおよび水の混合物も好適である。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至6時間である。

## (Hf-3工程)

Hf-3工程は、Hf-2工程で得られる化合物(35f)を、アゾジカルボキシレート試薬およびホスフィン試薬の存在下にて化合物(20f)と反応させて、化合物(36f)を製造する工程である。化合物(20f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られるか、または、Jf法、Lf法もしくはMf法により得ることができる。

Hf-3工程は、Ef-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## (Hf-4工程)

Hf-4工程は、Hf-3工程で得られる化合物(36f)において、メキシメチル基の除去反応を行うことにより、化合物(37f)を製造する工程である。

使用される試薬は、通常メキシメチル基の除去反応に使用されるものであり、-COO(t-Bu)基に影響を与えないものであれば特に限定はなく、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルブロミドのようなシリルハライド類、および、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミドのようなアンモニウムハライド類の組合わせであり得、好適には、トリメチルシリルクロリドおよびテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミドの組合わせである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、塩化メチレンである。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、2時間乃至12時間である

## (Hf-5工程)

Hf-5工程は、Hf-4工程で得られる化合物(37f)において、R<sup>d</sup>基の除去反応を行うことにより、化合物(If-c)を製造する工程である。

Hf-5工程は、Ef-6b工程と同様の方法に従い、行うことができる。また、化合物(37f)のR<sup>d</sup>がアリル基である場合には、Hf-5工程は、Ef-6a工程と同様の方法に従って行うこともできる。

## [0181] (If法)

If法は、Af-4工程で使用される化合物(7f)を製造する方法である。

## (If-1工程)

If-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(10f)を、パラジウム試薬および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(8f)と反応させて、化合物(7f)を製造する工程である。

If-1工程は、Bf-1工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## [0182] (Jf法)

Jf法は、Ef-4工程またはHf-3工程で使用される化合物(20f)を製造する方法である。

## (Jf-1工程)

Jf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(38f)を、パラジウム試薬および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(8f)と反応させて、化合物(39f)を製造する工程である。

Jf-1工程は、Bf-1工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## (Jf-2工程)

Jf-2工程は、Jf-1工程で得られる化合物(39f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(40f)と反応させ、化合物(41f)を製造する工程である。

Jf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## (Jf-3工程)

Jf-3工程は、Jf-2工程で得られる化合物(41f)において、R<sup>f</sup>基の除去を行い、化合物(20f)を製造する工程である。

Jf-3工程は、R<sup>f</sup>基の種類に応じて常法(例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc. 等に記載された方法)に従い行うことができる。

## [0183] (Kf法)

Kf法は、Jf-3工程で使用される化合物(41f)を製造する方法である。

## (Kf-1工程)

Kf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(40f)

を、パラジウム試薬および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(8f)と反応させて、化合物(42f)を製造する工程である。

Kf-1工程は、Bf-1工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Kf-2工程)

Kf-2工程は、Kf-1工程で得られる化合物(42f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(38f)と反応させ、化合物(41f)を製造する工程である。

Kf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

[0184] (Lf法)

Lf法は、Ef-4工程またはHf-3工程で使用される化合物(20f)において $Xf^2$ がメチレン基である化合物(47f)を製造する方法である。

(Lf-1工程)

Lf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(43f)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(44f)を製造する工程である。

使用されるシアノ化試薬は、通常ハロゲン化アルキルのシアノ化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、アルカリ金属シアン化物であり得、好適には、シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アルコール類、水またはこれらの混合物であり、より好適には、エタノール、水またはこれらの混合物であり、さらに好適には、エタノールおよび水の混合物である。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、2時間乃至12時間である。

(Lf-2工程)

Lf-2工程は、Lf-1工程で得られる化合物(44f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(45f)と反応させ、化合物(46f)を製造する工程である。

Lf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。



(Lf-3工程)

Lf-3工程は、

(Lf-3a工程):Lf-2工程で得られる化合物(46f)を、酸存在下にて加水分解する工程;および、

(Lf-3b工程):Lf-3a工程で得られる化合物を、酸存在下にて化合物Rf<sup>d</sup>OHと反応させ、化合物(47f)を製造する工程からなる。

(Lf-3a工程)

使用される酸は、上記酸群より選択される酸またはこれらの混合物であり、好適には、塩酸または塩酸および酢酸の混合物であり、より好適には、塩酸および酢酸の混合物である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、酢酸、水またはこれらの混合物であり、より好適には、水である。Lf-3a工程において水は必ず使用され、溶媒として水のみを用いることもできる。

反応温度は、通常、20乃至180℃であり、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至48時間である。

Lf-3a工程は、Mf-1a工程と同様の方法に従っても行うことができる。

(Lf-3b工程)

使用される酸は、上記酸群より選択され、好適には、塩酸または硫酸であり、より好適には、硫酸である。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アルコール類である。Lf-3b工程において、化合物Rf<sup>d</sup>OHを溶媒として用いることが好ましい。

反応温度は、通常、20乃至180℃であり、好適には、50乃至150℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至36時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

Lf-3b工程は、Mf-1b工程と同様の方法に従っても行うことができる。

[0185] (Mf法)

Mf法は、Ef-4工程またはHf-3工程で使用される化合物(20f)においてXf<sup>2</sup>がメ

チレン基である化合物(47f)を製造する方法である。

(Mf-1工程)

Mf-1工程は、

(Mf-1a工程):Lf-1工程で得られる化合物(44f)を、塩基存在下にて加水分解する工程;および、

(Mf-1b工程):Mf-1a工程で得られる化合物を、塩基存在下にて化合物 $Rf^dXf^d$ と反応させ、化合物(48f)を製造する工程からなる。

(Mf-1a工程)

使用される塩基は、上記塩基群のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物であり得、好適には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アルコール類、水またはこれらの混合物であり、より好適には、アルコール類および水の混合物であり、さらに好適には、エチレングリコールおよび水の混合物である。Mf-1a工程において水は必ず使用され、溶媒として水のみを用いることもできる。

反応温度は、通常、50乃至200℃であり、好適には、80乃至160℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至48時間である。

Mf-1a工程は、Lf-3a工程と同様の方法に従っても行うことができる。

(Mf-1b工程)

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはアルカリ金属水素化物であり、より好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、さらに好適には、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、2時間乃至12時間である。

Mf-1b工程は、Lf-3b工程と同様の方法に従っても行うことができる。

## (Mf-2工程)

Mf-2工程は、Mf-1工程で得られる化合物(48f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(45f)と反応させ、化合物(47f)を製造する工程である。

Mf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## [0186] (Nf法)

Nf法は、Ef-4工程またはHf-3工程で使用される化合物(20f)において、 $Xf^2$ がR<sup>f</sup>およびR<sup>k</sup>で置換されたメチレン基である化合物(53f)を製造する方法である。

## (Nf-1工程)

Nf-1工程は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(49f)を、塩基存在下にて化合物(50f)および化合物(51f)と順次反応させ、化合物(52f)を製造する工程である。Nf-1工程は、化合物(50f)および化合物(51f)の代わりに化合物 $Xf^e-Rf^d-Xf^e$ (式中、R<sup>d</sup>はエチレン基またはトリメチレン基を示す)を使用して行うこともできる。

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、好適には、アルカリ金属水素化物であり、より好適には、水素化ナトリウムである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、アミド類であり、より好適には、ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至6時間である。

## (Nf-2工程)

Nf-2工程は、Nf-1工程で得られる化合物(52f)を、パラジウム触媒および塩基の存在下にて、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる化合物(45f)と反応させ、化合物(53f)を製造する工程である。

Nf-2工程は、Af-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

## [0187] (Of法)

Of法は、Af-4工程またはBf-1工程で使用される化合物(6f)において、R<sup>a</sup>が $t-$

プトキシ基であり、 $Rf^2$ がヒドロキシル基であり、 $Xf^p$ が式—O—を有する基である化合物(57f)を製造する方法である。

(Of-1工程)

Of-1工程は、Ef-3工程で得られる化合物(19f)を、アゾジカルボキシレート試薬およびホスフィン試薬の存在下にて化合物(54f)と反応させて、化合物(55f)を製造する工程である。化合物(54f)は、公知であるか、または、公知の化合物から容易に得られる。

Of-1工程は、Ef-4工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Of-2工程)

Of-2工程は、

(Of-2a工程): Of-1工程で得られる化合物(55f)において、酸存在下にて、ジメキシメチル基をホルミル基へ変換し、メキシメチル基を除去する工程; および、

(Of-2b工程): Of-2a工程で得られる化合物を、リン酸二水素ナトリウムおよび2-メチルー2-ブテンの存在下にて、次亜塩素酸ナトリウム( $NaClO_2$ )により酸化する工程からなる。

Of-2a工程は、Ef-5a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

Of-2b工程は、Ef-5c工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Of-3工程)

Of-3工程は、

(Of-3a工程): Of-2工程で得られる化合物(56f)を、塩基存在下にて、二炭酸ジ-tert-ブチル $[(tBuOCO)_2O]$ と反応させる工程; および、

(Of-3b工程): Of-3a工程で得られる化合物のヒドロキシル基上のBoc基を、塩基存在下にて除去する工程からなる。

(Of-3a工程)

使用される塩基は、上記塩基群より選択され、好適には、有機アミンであり、より好適には、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、2-メチルー2

ープロパノール、または、これらの混合物である。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

(Of-3b工程)

使用される塩基は、好適には、ピロリジンまたはピペリジンであり、より好適には、ピロリジンである。

使用される溶媒は、上記溶媒群より選択され、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、0乃至150℃であり、好適には、20乃至100℃である。

反応時間は、通常、10分間乃至12時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0188] (Pf法)

Pf法は、式(If)において、 $R^1$ が $-\text{COO}(t\text{-Bu})$ であり、 $R^2$ がヒドロキシル基であり、 $R^6$ および $R^7$ が水素原子であり、 $X^1$ が式 $-\text{O}-$ を有する基であり、 $R^8$ が $-\text{X}^2\text{COOH}$ である化合物(If-c)を製造する方法である。

(Pf-1工程)

Pf-1工程は、Ef-2工程で得られる化合物(18f)を、アルキルリチウムおよび塩基の存在下にて、沃化メチルと反応させる工程である。

Pf-1工程は、Ef-3a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Pf-2工程)

Pf-2工程は、

(Pf-2a工程): Pf-1工程で得られる化合物(58f)において、酸存在下にて、ジメトキシメチル基をホルミル基へ変換し、メトキシメチル基を除去する工程;および、

(Pf-2b工程): Pf-2a工程で得られる化合物を、リン酸二水素ナトリウムおよび2-メチル-2-ブテンの存在下にて、次亜塩素酸ナトリウム( $\text{NaClO}_2$ )により酸化する工程からなる。

Pf-2a工程は、Ef-5a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

Pf-2b工程は、Ef-5c工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Pf-3工程)

Pf-3工程は、

(Pf-3a工程): Pf-2工程で得られる化合物(59f)を、塩基存在下にて、二炭酸ジ-tert-ブチル[(tBuOCO)<sub>2</sub>O]と反応させる工程; および、

(Pf-3b工程): Pf-3a工程で得られる化合物をハロゲン化剤でハロゲン化して、化合物(60f)を製造する工程からなる。

Pf-3a工程は、Of-3a工程と同様の方法に従い、行うことができる。

Pf-3b工程は、Af-2工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Pf-4工程)

Pf-4工程は、Pf-3工程で得られる化合物(60f)を、塩基存在下にて化合物(20f)と反応させて、化合物(61f)を製造する工程である。化合物(20f)は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られるか、または、Jf法、Lf法もしくはMf法により得ることができる。

Pf-4工程は、Af-3工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Pf-5工程)

Pf-5工程は、Pf-4工程で得られる化合物(61f)のヒドロキシル基上のBoc基を、塩基存在下にて除去する工程である。

Pf-5工程は、Of-3b工程と同様の方法に従い、行うことができる。

(Pf-6工程)

Pf-6工程は、Pf-5工程で得られる化合物(62f)の塩基存在下における加水分解反応により、化合物(If-c)を製造する工程である。

Pf-5工程は、Ef-6b工程と同様の方法に従い、行うことができる。

[0189] また、必要に応じて適宜、以下の反応条件下での置換基導入反応等を上記Af法乃至Pf法に適用することができる;

(a) チオフェン環2位のブロモ化: N-ブロモスクシンイミド、酢酸(Jackson, P. M., J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1990年, 第11巻, p.2909-2918);

(b) ピラゾール環窒素上へのメトキシカルボニルメチル基の導入: ブロモ酢酸メチル、

炭酸カリウム;または、

(c) ベンジル位へのヒドロキシメチル基の導入: パラホルムアルデヒド、炭酸水素ナトリウム。

[0190] 本発明の一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物またはその薬理上許容されるエステルが、塩基性基を有する場合、酸と反応させて塩に変換することができ、本発明の一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物またはその薬理上許容されるエステルが、酸性基を有する場合、塩基と反応させて塩に変換することができる。これらの塩が疾病の治療に用いられる場合、これらは薬理上許容されるものでなければならない。

[0191] 本発明の一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物の塩基性基と形成される塩は、好適には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩;硝酸塩;過塩素酸塩;硫酸塩;もしくはリン酸塩のような無機酸塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の弗素原子で置換されてもよい $C_1-C_6$ アルカンスルホン酸との塩;ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の $C_1-C_4$ アルキルで置換されてもよい $C_6-C_{10}$ アリースルホン酸との塩;酢酸塩;りんご酸塩;フマル酸塩;コハク酸塩;クエン酸塩;酒石酸塩;蔞酸塩;もしくはマレイン酸塩のような有機酸塩;または、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩であり得、より好適には、ハロゲン化水素酸塩である。

[0192] 本発明の一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物の酸性基と形成される塩は、好適には、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩;鉄塩;亜鉛塩;銅塩;ニッケル塩;もしくはコバルト塩のような金属塩;アンモニウム塩等の無機アミン塩;もしくは、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、コリン塩、トロメタミン塩[2-アミノ-2-(ヒドロキシメチ

ル)プロパン-1,3-ジオール塩]等の有機アミン塩のようなアミン塩;または、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩であり得、より好適には、アルカリ金属塩である。

[0193] 本発明の一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物またはその薬理上許容される塩もしくはエステルは、大気中に放置することにより、もしくは、再結晶時に水分を吸着し、水和物を形成することがあるが、これらの水和物も本発明に含まれる。さらに、本発明の化合物は他の溶媒を取り込んで溶媒和物を形成することがあるが、これらの溶媒和物も本発明に含まれる。

[0194] 本発明の化合物が1個以上の不斉中心を有する場合、光学異性体(ジアステロマーを含む)が存在し得、これら異性体およびその混合物は、式(Ia)乃至(Ii)のような単一の式で記載される。本発明は、これらの各異性体および任意の割合のそれらの混合物(ラセミ体を含む)のいずれも包含する。

[0195] 本発明は、一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物のエステルを包含する。これらのエステルは、一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物のヒドロキシル基またはカルボキシル基が、当該分野で周知の方法に従い、保護基の付加により修飾された化合物である(例えば「Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition」, Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc.)。

この保護基の性質には特に限定はない。ただし、このエステルが疾病の治療での使用に用いられる場合は、薬理上許容されるものでなければならず、例えば、この保護基は、当該化合物を哺乳動物の生体内に投与した際に代謝過程(例えば、加水分解)で脱離し、一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物またはその塩を生成し得るものでなければならない。すなわち、薬理上許容されるエステルは、本発明の一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物の「プロドラッグ」である。

[0196] 本発明の一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物のエステルが薬理上許容されるものであるかどうかは、容易に決定される。当該化合物をラットまたはマウスのような実験動物に静脈内投与し、動物の血液または体液を調べ、本発明の一般式(Ia)乃至(Ii)で表される化合物またはその薬理上許容される塩が検出された場合、当該化合物は薬理上許容されるエステルであると判断される。



本発明の一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物はエステルに変換することができ、そのエステルは、例えば、当該化合物のヒドロキシル基がエステル化された化合物であり得る。エステル残基は、生体内の代謝過程(例えば、加水分解)で脱離し得る保護基であり得る。

[0197] 生体内の代謝過程(例えば、加水分解)で脱離し得るエステル基は、哺乳動物の生体内に投与した際に代謝過程(例えば、加水分解)で脱離し、一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物またはその塩を生成するエステル基である。このようなエステル残基としての保護基は、好適には、例えば、以下のものであり得る:

(i)  $1-[(C_1-C_6 \text{ アルキル})\text{カルボニルオキシ}](C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基、 $1-[(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})\text{カルボニルオキシ}](C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基、または、 $1-[(C_6-C_{12} \text{ アリール})\text{カルボニルオキシ}](C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基のような $1-(\text{アシルオキシ})(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基;

(ii)  $(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})\text{カルボニルオキシアルキル}$ 基、または、置換されてもよいオキソジオキソレニルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 基、および、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ もしくはハロゲンで置換されてもよいアリール基からなる群より選択される基である)のような置換カルボニルオキシアルキル基;

(iii)  $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ または $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ で置換されてもよいフタリジル基;

(iv) ヒドロキシル基の一般的保護基において示した脂肪族アシル基;

(v) ヒドロキシル基の一般的な保護基において示した芳香族アシル基;

(vi) コハク酸のハーフエステル残基;

(vii) リン酸エステル残基;

(viii) グルタメート、アスパルテート等のアミノ酸のエステル形成残基;

(ix) 1乃至2個の $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 基で置換されてもよいカルバモイル基;または、

(x)  $1-(\text{アシルオキシ})\text{アルコキシカルボニル}$ 基(当該アシルオキシ基は、上記脂肪族アシルオキシ基もしくは上記芳香族アシルオキシ基を示す)。

ヒドロキシル基が修飾された一般式(Ia)乃至(If)で表される化合物を生成するために用いられる、生体内の代謝過程(例えば、加水分解)で脱離し得る上記保護基の中で、脂肪族アシル基(特に、 $C_1-C_{25} \text{ アルキルカルボニル}$ 基)および置換カルボニ

ルオキシアルキル基は、好適である。

[0198] 上記の一般式 (Ia) 乃至 (If) で表される化合物のほか、例えば、国際公開WO02/062302号、国際公開WO03/039480号、国際公開WO03/090746号、国際公開WO02/46141号、国際公開WO03/103651号、国際公開WO03/084544号、国際公開WO02/046181号、国際公開WO02/046172号、国際公開WO02/024632号、国際公開WO2004/009091号、国際公開WO03/031408号、国際公開WO03/045382号、国際公開WO03/053352号、国際公開WO2004/011448号、国際公開WO03/099769号、国際公開WO03/099775号、国際公開WO03/059874号、国際公開WO03/082192号、国際公開WO03/082802号、国際公開WO03/082205号、国際公開WO01/60818号、国際公開WO00/54759号、国際公開WO03/063796号、国際公開WO03/063576号、国際公開WO03/059884号、国際公開WO01/41704号、国際公開WO03/090869号、国際公開WO2004/024161号、国際公開WO2004/024162号、国際公開WO2004/026816号、国際公開WO03/090732号、国際公開WO2004/043939号、国際公開WO2004/072041号、国際公開WO2004/072042号、国際公開WO2004/072046号、国際公開WO2004/076418号、国際公開WO2004/103376号、国際公開WO2005/005416号、国際公開WO2005/005417号、国際公開WO2005/016277号、国際公開WO2005/023188号、国際公開WO2005/023196号、国際公開WO2005/023247号、及び米国公開US2004/0152681号に記載された一般式に包含される化合物及びこれらの刊行物に具体的に示された化合物もLXRリガンドであることが知られており、これらのLXRリガンドを本発明の医薬の有効成分として用いることもできる。上記の各刊行物、並びに国際公開WO03/106435号、国際公開WO2005/023782号、PCT/JP2005/009142明細書、特願2005-146390号明細書、PCT/JP2005/011928明細書、特願2005-189264号明細書、特願2005-110908号明細書、特願2004-311821号明細書及び特願2005-187686号明細書の開示の全てを参照により本明細書の開示に含める。

[0199] 本発明の医薬の有効成分としては、酸付加塩又は塩基付加塩などの塩の形態のLXRリガンドを用いてもよい。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、若しくは磷酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスル

ホン酸塩等の弗素原子で置換されてもよい $C_1-C_6$ アルカンスルホン酸との塩;ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の $C_1-C_4$ アルキルで置換されてもよい $C_6-C_{10}$ アリースルホン酸との塩;酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、若しくはマレイン酸塩のような有機酸塩;又は、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩などを挙げることができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、若しくはコバルト塩のような金属塩;アンモニウム塩等の無機アミン塩;t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、コリン塩、トロメタミン塩[2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール塩]等の有機アミン塩;又は、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩などを挙げることができる。

[0200] 本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態又は塩の形態のLXRリガンドのほか、それらの水和物又はそれらの溶媒和物の形態のLXRリガンドを用いることもできる。LXRリガンドが1個以上の不斉中心を有する場合、該リガンドには光学異性体(ジアステレオマーを含む)が存在するが、これら異性体又はその任意の混合物、ラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。さらに、LXRリガンドが1個以上の二重結合又は環構造を含む物質であり、そ(れ)らの二重結合又は環構造に基づく幾何異性体が存在する場合、各異性体及び任意の割合のそれらの混合物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

[0201] 本発明の医薬の有効成分として好ましい化合物を以下に示すが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-{4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキ

シー1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、  
 3-クロロ-4-(3-(2-プロピル-3-トリフルオロメチル-6-ベンズ-[4, 5]-  
 イソオキサゾールオキシ)プロピルチオ)フェニル酢酸、  
 2-(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2, 2-ジフェニルエ  
 チル)アミノ]プロポキシ}-フェニル)酢酸、  
 2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ  
 -1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 2-ベンジル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒ  
 ドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 2-ベンジル-6-(2-ピリジル)-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-  
 1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-メチルベンジル)-3-{2-メチル-  
 4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニ  
 ル}-4(3H)-キナゾリノン、  
 2-ベンジル-6-フルオロ-3-{3-メトキシ-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒ  
 ドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-7-(4-モルホリニル)-4(  
 3H)-キナゾリノン、  
 3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチ  
 ル)エチル]フェニル}-2-(3-ピリジルメチル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール  
 -1-イル)-4(3H)-キナゾリノン、  
 N, N-ジメチル-3 $\beta$ -ヒドロキシコレナミド、  
 6-クロロ-7-メトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキ  
 シ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-チエニルメチル)-4(3H  
 )-キナゾリノン、  
 2-(3-フルオロベンジル)-6, 7-ジメトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-ト  
 リフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-  
 キナゾリノン、  
 tert-ブチル 2-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-6-フルオ

ロー1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボノチオイル)(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルカルボニル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([4-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 tert-ブチル 6-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-3-エチル-2-ヒドロキシベンゾエート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルアセチル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}-3-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 [5-(4-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}-2-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)酢酸、  
 1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチ

ル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

[5-(4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([3'-(メチルスルホニル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、

(2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

[4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]酢酸、  
 2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ホルミル-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、および、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

[0202] また、本発明の医薬の有効成分として以下の化合物が特に好ましい。

2-ベンジル-6,7-ジメトキシ-3-[4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 2-ベンジル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-[4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 3-{2-メチル-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-ピリジルメチル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4(3H)-キナゾリノン、  
 tert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボノチオイル)(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルカルボニル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([4-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ

]メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート、  
(4' - {[1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - イル]メトキシ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 3 - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - エチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 3 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 6 - ([3' - (メチルスルホニル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル]オキシ)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート、  
2 - (4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - ホルミル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸、および、  
(4' - {[2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2 - シアノ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸



[0203] 本発明により提供される医薬は、組織因子の産生を抑制する作用を有しており、温血動物に生体内において血栓形成性を低下させる作用を有している。従って、本発明の医薬は、例えば、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは血液凝固性疾患の治療及び／又は予防のために有用である。もっとも、本発明の医薬の適用対象は上記のものに限定されることはない。

[0204] LXRリガンドを有効成分として含む医薬としては、LXRリガンドをそれ自体で投与することができ、あるいは、適宜の薬理学的に許容される賦形剤又は希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等の剤形で経口的に、又は注射剤、坐剤、貼付剤若しくは外用剤等の剤形で非経口的に投与することができる。これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

[0205] 賦形剤としては、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤などを挙げることができる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ 化澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又は、プルランなどを挙げることができる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩などを挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

[0206] 結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、又は、上記賦形剤に記載さ

れた誘導体などを挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾されたデンプン・セルロース誘導体；又は、架橋ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

乳化剤としては、例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤などを挙げることができる。

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；又は、ソルビン酸などを挙げることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等などを挙げることができる。

[0207] 本発明の医薬は、温血動物（ヒトを含む）に投与することができ、特に好ましくはヒトに投与することができる。LXRリガンドの投与量は特に限定されないが、LXRリガンドの種類、疾患の種類、患者の体重若しくは年齢等に応じて適宜選択することが望ましい。LXRリガンドの投与量は、経口投与の場合には、1回当たり下限0.01mg/kg（好適には、0.05mg/kg）、上限500mg/kg（好適には、100mg/kg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.001mg/kg（好適には、0.005mg/kg）、上限100mg/kg（好適には、20mg/kg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回、疾患およびその症状に応じて投与することが望ましい。

## 実施例

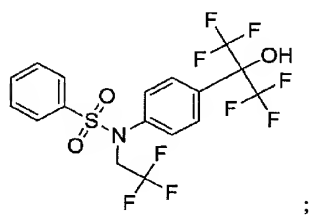
[0208] 以下において、実施例は、化合物の組織因子産生抑制作用の試験方法と結果を

示す。試験例は、化合物のLXRリガンド(好適には、LXRアゴニスト)としての活性測定法の例を示す。参考例は、組織因子産生抑制作用試験を行った化合物の合成法を示す。製剤例は、本発明の医薬の製剤製造法の例を示す。

実施例1の表7及び実施例2の表8において、化合物A乃至Jは以下の化合物を示す。

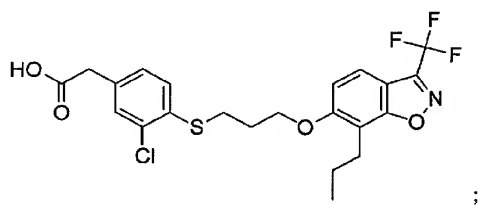
[0209] 化合物A: N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-{4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(国際公開WO2000/054759の第55頁に記載された化合物12)

[化25]



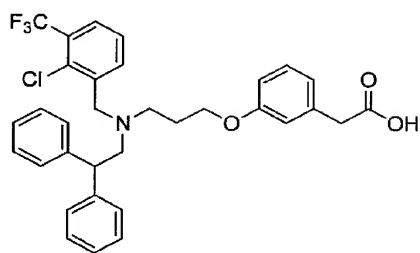
[0210] 化合物B: 3-クロロ-4-(3-(2-プロピル-3-トリフルオロメチル-6-ベンゾ-[4, 5]-イソオキサゾールオキシ)プロピルチオ)フェニル酢酸(国際公開WO1997/028137の第70頁の実施例20に記載された化合物; LXRに対する作用については, Endocrinology, 143, pp.2548-2558, 2002に記載されている)

[化26]



[0211] 化合物C: 2-(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2, 2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}-フェニル)酢酸(国際公開WO2002/24632の第46頁の実施例16に記載された化合物)

[化27]



;

[0212] 化合物D: 2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2003/106435の第298頁の実施例54に記載された化合物);

化合物E: 2-ベンジル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-[4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2005/023782の実施例1に記載された化合物); 及び、

化合物F: 2-ベンジル-6-(2-ピリジル)-3-[4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2005/023782の実施例102に記載された化合物);

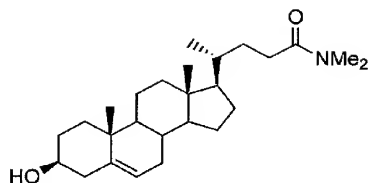
化合物G: 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-メチルベンジル)-3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2005/023782の実施例232に記載された化合物);

化合物H: 2-ベンジル-6-フルオロ-3-{3-メトキシ-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-7-(4-モルホリニル)-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2005/023782の実施例193に記載された化合物);

化合物I: 3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-ピリジルメチル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4(3H)-キナゾリノン(国際公開WO2005/023782の実施例233に記載された化合物);

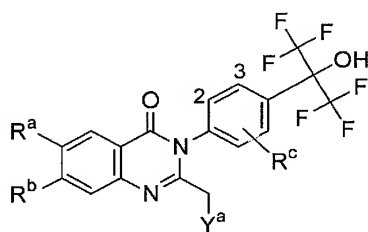
化合物J: N, N-ジメチル-3 $\beta$ -ヒドロキシコレナミド(N,N-dimethyl-3 $\beta$ -hydroxycholehenamide) (J. Med. Chem., 2001年, 第44巻, p.886-897に記載された化合物)。

[化28]



[0213] 化合物D乃至Iは以下の構造式で示される化合物である。化合物Dは、上記一般式(Ia)で表される化合物に含まれる。化合物E乃至Iは、上記一般式(Ib)で表される化合物に含まれる。

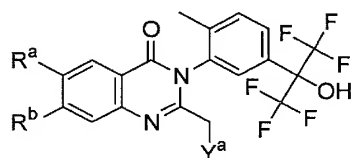
[表1]



	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Y <sup>a</sup>
化合物D	OMe	OMe	H	phenyl
化合物E	H0(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	H	H	phenyl
化合物F	2-pyridyl	H	H	phenyl
化合物G	1H-imidazole-1-yl	H	2-Me	4-methylphenyl
化合物H	F	4-morpholinyl	3-OMe	phenyl
化合物I	1H-1,2,4-triazol-1-yl	H	2-Me	3-pyridyl

[0214] 参考例1および2に示す化合物は以下の構造式で示される化合物である。参考例1および2に示す化合物は、上記一般式(Ia)で表される化合物に含まれる。

[表2]



参考例番号	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Y <sup>a</sup>
参考例 1	Cl	OMe	3-thienyl
参考例 2	OMe	OMe	3-F-phenyl

[0215] 参考例3乃至37に示す化合物は以下の構造式で示される化合物である。参考例3および4に示す化合物は、上記一般式(Ic)で表される化合物に含まれる。参考例5乃至8に示す化合物は、上記一般式(Id)で表される化合物に含まれる。参考例9乃至12に示す化合物は、上記一般式(Ie)で表される化合物に含まれる。参考例13乃至37に示す化合物は、上記一般式(If)で表される化合物に含まれる。以下の表3乃至6における略号は、下記の基を示す；

cbx-cPr: 1-カルボキシ-1-シクロプロピル

cPr: シクロプロピル

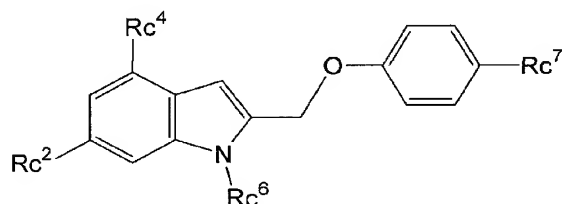
Et: エチル

iPr: 2-プロピル

Me: メチル

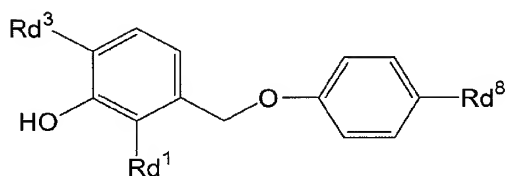
t-Bu: 2-メチル-2-プロピル。

[表3]



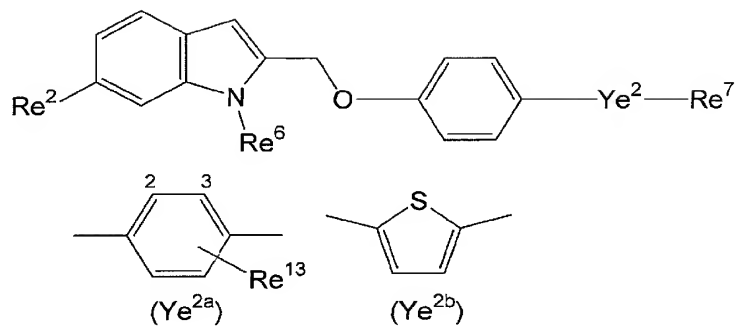
参考例番号	R c <sup>2</sup>	R c <sup>4</sup>	R c <sup>6</sup>	R c <sup>7</sup>
参考例 3	F	H	COO (t-Bu)	N (Me) COCH <sub>3</sub>
参考例 4	F	F	COO (t-Bu)	N (Me) CScPr

[0216] [表4]



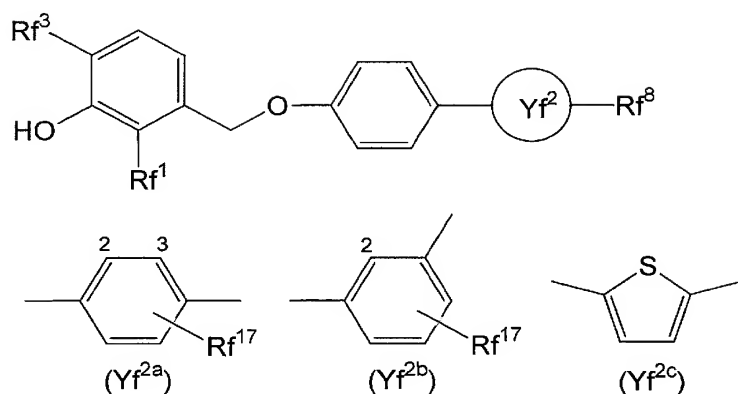
参考例番号	R d <sup>1</sup>	R d <sup>3</sup>	R d <sup>8</sup>
参考例 5	COO (t-Bu)	CF <sub>3</sub>	N (Me) COcPr
参考例 6	COO (t-Bu)	CF <sub>3</sub>	N (Me) SO <sub>2</sub> Me
参考例 7	COO (t-Bu)	Et	N (Me) COMe
参考例 8	COO (t-Bu)	CF <sub>3</sub>	N (Me) COCH <sub>2</sub> cPr

[0217] [表5]



参考例番号	$\text{Re}^2$	$\text{Re}^6$	$\text{Ye}^2$	$\text{Re}^7$	$\text{Re}^{13}$
参考例 9	F	$\text{COO}(\text{t-Bu})$	$\text{Ye}^{2a}$	$\text{CH}_2\text{COOH}$	H
参考例 10	F	$\text{COO}(\text{t-Bu})$	$\text{Ye}^{2a}$	$\text{CH}_2\text{COOH}$	3-Cl
参考例 11	F	$\text{COO}(\text{t-Bu})$	$\text{Ye}^{2b}$	$\text{CH}_2\text{COOH}$	
参考例 12	F	$\text{COO}(\text{t-Bu})$	$\text{Ye}^{2a}$	$\text{CH}_2\text{COOH}$	2-Cl

[0218] [表6]



参考例番号	R f <sup>1</sup>	R f <sup>3</sup>	Y f <sup>2</sup>	R f <sup>8</sup>	R f <sup>17</sup>
参考例 1 3	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	H
参考例 1 4	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	3-Cl
参考例 1 5	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-Et
参考例 1 6	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2b</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-Me
参考例 1 7	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	cbx-cPr	3-F
参考例 1 8	C00(t-Bu)	iPr	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	H
参考例 1 9	C00(t-Bu)	Cl	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	H
参考例 2 0	C00(t-Bu)	F	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	H
参考例 2 1	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2c</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	
参考例 2 2	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-NO <sub>2</sub>
参考例 2 3	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	3-F
参考例 2 4	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-Me
参考例 2 5	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-MeO
参考例 2 6	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl
参考例 2 7	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-CF <sub>3</sub>
参考例 2 8	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	cbx-cPr	H
参考例 2 9	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2b</sup>	SO <sub>2</sub> Me	H
参考例 3 0	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-NH <sub>2</sub>
参考例 3 1	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-NMe <sub>2</sub>
参考例 3 2	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH	H
参考例 3 3	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-iPr
参考例 3 4	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	COOH	H
参考例 3 5	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-CHO
参考例 3 6	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-CH <sub>2</sub> OH
参考例 3 7	C00(t-Bu)	CF <sub>3</sub>	Yf <sup>2a</sup>	CH <sub>2</sub> COOH	2-CN

[0219] (実施例1) マウス腹腔マクロファージ組織因子mRNAアッセイ

雄性C57BL/6Jマウス(チャールスリバー)にチオグリコレート(Sigma chemical) 3 mlを腹腔内投与し、4日後に5 U/mlの濃度のヘパリン(菱山製薬)を含むPhosphate-Buffer



red Saline (以下、「PBS」と呼ぶ)10 mlを腹腔内投与し、シリンジを用いて腹腔内マクロファージを回収した。回収したマクロファージを1000 rpm、4℃、5分間遠心した後、上清を除き、10%の濃度の正常ウシ胎児血清(以下、「FBS」と呼ぶ)を含むRPMI 1640 培地(Gibco Laboratories)中に懸濁した。マクロファージを $4 \times 10^6$ 個/mlの濃度に調整し、12穴プレートに1 mlずつ播き、CO<sub>2</sub> インキュベーターを用いて37℃で3時間培養した。その後、PBSで細胞を洗浄し、培地を5%の濃度のLipoprotein-deficient serum(以下、「LPDS」と呼ぶ)(Sigma chemical)を含むRPMI培地に置換した。ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」と呼ぶ)に溶かした1  $\mu$  Mの濃度の試験化合物をDMSOの最終濃度が0.1%になるように添加し、37℃で18時間保温した後、リポポリサッカライド(以下、「LPS」と呼ぶ)(Sigma chemical)を100 ng/ml濃度になるように添加した。6時間後に細胞を回収し、RNeasy Mini Kit (QIAGEN)を用いてRNAを抽出し、First-Strand cDNA Synthesis Kit (Amersham Biosciences)を用いて逆転写反応を行った後、定量的RT-PCR (TaqMan, Applied Biosystems 7700 sequence detector)により組織因子mRNA及びシクロフィリンmRNAの発現量を測定した。

[0220] TF-1:5'-GGCCACCATCTTTATCATCC-3'

TF-2:5'-TGTTCTTCCCTTTCTGTCCC-3'

TF-P:5'-FAM-CCATATCTCTGTGCAAGCGCAGAAAGAACC-TAMRA-3'

Cyl-1:5'-CGATGACGAGCCCTTGG-3'

Cyl-2:5'-TCTGCTGTCTTTGGAACCTTGTC-3'

Cyl-P:5'-FAM-CGCGTCTCCTTTGAGCTGTTTGCA-TAMRA-3'

[0221] 組織因子の定量的RT-PCRは、上記TF-1及びTF-2をプライマーとして、TF-Pをプローブとして、また、シクロフィリンの定量的PCRは、上記Cyl-1及びCyl-2をプライマーとして、Cyl-Pをプローブとして、それぞれ50℃にて2分、次いで95℃にて10分で保温し、次いで95℃にて15秒、60℃にて1分からなる保温サイクルを40回返すことによりPCRを行った。組織因子mRNAの発現量は、シクロフィリンmRNAの発現量の相対値として算出した。1%の濃度のDMSO処理をした時の組織因子mRNAの発現量を100としたときの、1  $\mu$  Mまたは10  $\mu$  M濃度の試験化合物による組織因子mRNAの発現量を表7に示す。

[0222] [表7]

試験化合物番号	組織因子 mRNA の発現量	濃度 ( $\mu$ M)
化合物 A	2 0 . 0	1
化合物 B	4 7 . 3	1
化合物 C	6 8 . 8	1
化合物 D	3 9 . 0	1
化合物 E	3 7 . 7	1
化合物 F	7 6 . 9	1
化合物 G	4 4 . 7	1 0
化合物 H	5 6 . 0	1 0
化合物 I	4 8 . 6	1
化合物 J	3 9 . 3	1 0
参考例 1	4 1 . 1	1 0
参考例 2	4 5 . 2	1 0
参考例 3	6 7 . 9	1
参考例 4	5 7 . 6	1
参考例 5	6 4 . 3	1
参考例 6	6 2 . 8	1
参考例 7	6 8 . 0	1
参考例 8	5 1 . 8	1
参考例 9	6 6 . 0	1
参考例 1 0	6 8 . 9	1
参考例 1 1	6 1 . 1	1
参考例 1 2	5 4 . 3	1
参考例 1 3	6 5 . 4	1
参考例 1 4	6 1 . 2	1
参考例 1 5	5 5 . 5	1
参考例 1 6	6 5 . 4	1
参考例 1 7	5 7 . 2	1
参考例 1 8	5 6 . 9	1
参考例 1 9	5 1 . 6	1 0
参考例 2 0	5 8 . 1	1 0
参考例 2 1	6 8 . 9	1
参考例 2 2	5 4 . 0	1
参考例 2 3	5 1 . 6	1
参考例 2 4	6 1 . 8	1
参考例 2 5	6 4 . 0	1
参考例 2 6	4 2 . 3	1
参考例 2 7	6 3 . 5	1
参考例 2 8	4 1 . 7	1 0
参考例 2 9	8 8 . 4	1 0
参考例 3 0	6 5 . 6	1
参考例 3 1	3 3 . 7	1 0
参考例 3 2	4 8 . 5	1 0
参考例 3 3	3 7 . 2	1 0
参考例 3 4	3 9 . 0	1 0

[0223] 以上の結果より、LXRリガンド(特にLXRアゴニスト)は優れた組織因子産生抑制作用を有しており、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定または不安定狭心症などを含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍及び癌転移の治療及び／又は予防のための医薬として有用であることが示された。

[0224] (実施例2) LPS投与マウス組織因子mRNAアッセイ

プロピレングリコール(和光純薬)とTween80(花王)とを4:1の割合で混合した溶液(以下、「PG/Tween」と呼ぶ)に試験化合物を溶解し、雄性C57BL/6Jマウス(チャールスリバー)に1日1回夕方に10 mg/kg、7日間強制経口投与を行った。7回目の投与翌日の午前9:00にLPSを4 mg/kg、腹腔内投与し、その6時間後にエーテル麻酔下で開腹し、腎臓を摘出した。腎臓よりRNAをTrizol reagent (Invitrogen)を用いて抽出した。得られたRNAより、First-Strand cDNA Synthesis Kitを用いて逆転写反応を行った後、上記と同様に定量的RT-PCRにより組織因子mRNA及びシクロフィリンmRNAの発現量を上記試験例1と同様に測定した。PG/Tweenのみを投与した際の組織因子mRNAの発現量を100としたときの10 mg/kgの濃度で投与した際の試験化合物による組織因子mRNAの発現量を表8に示す。

[0225] [表8]

試験化合物	組織因子 mRNA の発現量
化合物 C	54.1
化合物 D	63.5

以上の結果より、LXRリガンド(特にLXRアゴニスト)は優れた組織因子産生抑制作用を有しており、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定または不安定狭心症などを含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血

栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍及び癌転移の治療及び／又は予防のための医薬として有用であることが示された。

[0226] (試験例1)コトランスフェクションアッセイ(Co-transfection assay) [LXR結合活性の試験法]

試験化合物によるLXRの転写活性の活性化作用または阻害作用は、細胞系アッセイであるコトランスフェクションアッセイにより測定できる。LXRは、RXRとのヘテロダイマーを形成して機能することが示されている。コトランスフェクションアッセイにおいては、まずLXRおよびRXRの発現プラスミドと、LXR-RXRヘテロダイマー応答DNA配列の3コピーを含むルシフェラーゼレポーター発現プラスミドとを、哺乳類細胞に一過性トランスフェクションにより導入する。次にこのトランスフェクションされた細胞をLXRアゴニスト活性を有する試験化合物で処理すると、LXRの転写活性化作用が増強され、試験化合物のLXRアゴニスト活性が、ルシフェラーゼ活性の上昇として測定できる。同様に、試験化合物のLXRアンタゴニスト活性は、試験化合物が、LXRアゴニストによる転写活性化を競合的に阻害する強さを決定することにより測定できる。

[0227] [1]使用物質

- (1) CV-1アフリカミドリザル腎細胞(ATCC CCL-70)
- (2) コトランスフェクション発現プラスミド、pCDNA-hLXR $\alpha$ またはpCDNA-hLXR $\beta$ 、レポーター(LXREx3-pTAL-Luc Vector)
- (3) Lipofect AMINE、Plus Reagent (INVITROGEN)のトランスフェクション試薬
- (4) 細胞溶解緩衝液[Passive Lysis Buffer, 5 $\times$ (PROMEGA CORPORATION)をD.W.で希釈]
- (5) Luciferase Assay Reagent (PROMEGA CORPORATION)
- (6) 培地[Dulbecco's Modified Eagle Medium (GIBCO) 500ml, Gentamicin Reagent Solution(GIBCO) 2.5ml, 2mM L-Gluta Max I Supplement (GIBCO) 5.0ml, MEM Sodium Pyruvate Solution (GIBCO) 5.0ml, Penicillin-Streptomycin (GIBCO) 5.0ml, Charcoal/Dextran Treated FBS (HyClone) 50ml]

(7) OPTI-MEM I Reduced-Serum Medium (GIBCO)

[0228] [2]スクリーニング試薬の調整

上記CV-1細胞を96 Well Assay Plate (Costar 3610) に  $2 \times 10^4$  個 /  $100 \mu\text{M}$  / well になるようにまき、 $37^\circ\text{C}$  で一晩インキュベートした。

DNAトランスフェクションは、トランスフェクション試薬に添付された説明書に従い以下のように行った。2本の50mlチューブに  $10 \mu\text{l}$  のOPTI-MEM I Reduced-Serum Medium (GIBCO) および  $0.5 \mu\text{l}$  のLipofect AMINE (INVITROGEN) を加え、その混合溶液を撹拌することにより溶液Aを得た。別のチューブにそれぞれ下記(1)の物質を加え、その混合溶液を撹拌して15分間静置することにより、溶液Bを得た。また、下記(2)の物質を用いて同様の操作を行うことにより溶液Cを得た；

(1)  $10 \mu\text{l}$  のOPTI-MEM I Reduced-Serum Medium、 $1 \mu\text{l}$  のPlus Reagent (INVITROGEN)、および  $0.1 \mu\text{g}$  のDNA[PCMX-LXR  $\alpha$  (33ng) および LXRE (66ng)]；

(2)  $10 \mu\text{l}$  のOPTI-MEM I Reduced-Serum Medium、 $1 \mu\text{l}$  のPlus Reagent (INVITROGEN)、および  $0.1 \mu\text{g}$  のDNA[PCMX-LXR  $\beta$  (33ng) および LXRE (66ng)]。

上記溶液Bのそれぞれに上記溶液Aの全量を加え、撹拌して15分間静置することにより、LXR  $\alpha$  液を得た。また上記溶液Cおよび溶液Aを用いて同様の操作を行うことにより、LXR  $\beta$  液を得た。

上記でCV-1細胞をインキュベートした96 Well Assay Plateからデカンテーションにより培地を取り除き水分をよく除去した後、 $50 \mu\text{l}$  /wellのOPTI-MEM I Reduced-Serum Mediumを各wellに加えた。さらに、各wellに  $20 \mu\text{l}$  /wellの上記LXR  $\alpha$  液またはLXR  $\beta$  液を加えて、 $37^\circ\text{C}$  で3時間インキュベートした。

3時間後に、各wellに  $70 \mu\text{l}$  /wellの20% Charcoal FBS-DMEMを加えた。培地であるFBS-DMEMは、9:1の比率のCharcoalおよびDextran Treated FBSを混合して調整した。次いで、1mM、0.3mM、0.1mM、 $30 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、または  $0 \mu\text{M}$  の濃度になるようにDMSOで調整した試験化合物を  $1.4 \mu\text{l}$  /wellずつ各wellに加えた。このとき実際のwell中の試験化合物の濃度は上記の1/100である。以上により調整された各well中のCV-1細胞を $37^\circ\text{C}$ で一晩インキュベートした。

[0229] [3]測定手順

上記インキュベートの後、CV-1細胞を鏡検した。デカンテーションにより培地を取り除き水分をよく除去した後、各wellの底面に白色のシールを貼った。蒸留水で5倍に希釈したPassive Lysis Buffer (5×) (PROMEGA CORPORATION)を20  $\mu$  l/wellずつ各wellに加え、プレートシェーカーを用いて15分間かけてCV-1細胞を溶解した。100  $\mu$  l/well のLuciferase Assay Reagent (PROMEGA CORPORATION)を各wellに加え、Wallac ARVO HTS 1429 Multilabel Counter (登録商標; Perkin Elmer) または Analyst HT (登録商標; Bio Systems)を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。

LXR/LXREコトランスフェクションアッセイにより、試験化合物の作用の強さを示すEC<sub>50</sub>値、および、試験化合物の%活性化能を表すエフィカシー (Efficacy)を決定することが出来る。エフィカシーは、LXRアゴニスト活性を有するコントロール化合物、または、LXRアゴニスト活性を有しないコントロール (DMSO/溶媒) に対する相対的な活性化能で表される。本アッセイでは、LXRアゴニスト活性を有するコントロール化合物として、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-[4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド (国際公開WO2000/054759の第55頁に記載された化合物12; 上記化合物A)を用いた。

濃度-応答曲線は、(1/2) LOG単位、計8点の希釈系列の濃度での測定値から作成した。各濃度での測定値は、一つの濃度につき96wellプレートの4wellの値の平均値として算出した。本アッセイのデータを、次式にフィッティングさせて、EC<sub>50</sub>値を算出することができる:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^Z)$$

$$Z = (\log \text{EC}_{50} - X) * \text{HillSlope}$$

EC<sub>50</sub>値は、試験化合物が最大応答 (Top) とベースライン (Bottom) との間の中間値を与える濃度として定義される[「Fitting to Sigmoidal dose-response (variable slope)」 (Graph Pad PRISM version 3.02) 参照]。コントロール化合物であるLXRアゴニストに対する相対エフィカシーまたは%コントロールの値は、コントロール化合物として用いた化合物Aが示す最大応答値との比較により決定した。

本アッセイで試験した場合、参考例1乃至37の化合物は、LXR  $\alpha$  およびLXR  $\beta$  に対して、優れた結合活性または転写活性化作用を示す。

[0230] (参考例1) 6-クロロ-7-メトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-チエニルメチル)-4(3H)-キナゾリノン

文献(国際公開W2003/106435の第271頁の実施例1)に記載された方法と同様に、文献(US4287341の参考例I, ii)に記載された方法で合成した5-クロロ-4-メトキシアントラニル酸(201mg, 1.0mmol)、フェニル酢酸(142mg, 1.0mmol)、トリフェニルホスファイト(0.29ml, 1.1mmol)、および、文献[国際公開W2005/023782の第260頁の実施例147(1)]に記載された方法で合成した2-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(273mg, 1.0mmol)から、無色固体の標記目的化合物(344mg, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.89 (1H, br), 8.06 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.34–7.41 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.59 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.05 (3H, s), 3.81 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 1.63 (3H, s).

ESI(ES+)( $m/z$ ): 563 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), ESI(ES-)( $m/z$ ): 561 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ).

[0231] (参考例2) 2-(3-フルオロベンジル)-6, 7-ジメトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン

文献(国際公開W2003/106435の第271頁の実施例1)に記載された方法と同様に、4, 5-ジメトキシアントラニル酸(208mg, 1.05mmol)、フェニル酢酸(165mg, 1.07mmol)、トリフェニルホスファイト(390mg, 1.26mmol)、および、2-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(290mg, 1.06mmol)から、無色固体の標記目的化合物(191mg, 収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.85 (1H, s), 7.68–7.66 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.23–7.17 (2H, m), 7.02–6.97 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.46–6.42 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.85–3.71 (2H, m), 1.60 (3H, s).  
FABMS( $m/z$ ): 571 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



- [0232] (参考例3) tert-ブチル 2-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート  
(3-1)

水素化ナトリウム(55%油性, 5.96g, 38.7mmol)のテトラヒドロフラン(28ml)懸濁液に、氷冷下にて4-フルオロ-1-メチル-2-ニトロベンゼン(10.6g, 68.3mmol)のテトラヒドロフラン(28ml)溶液を加え、室温にて30分間攪拌した後、シュウ酸ジエチル(74.0ml, 546mmol)を加えて40℃にて1日間攪拌した。氷冷下にて反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒、および、余剰のシュウ酸ジエチルを留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1-6/1)にて精製し、黄色油状のエチル 3-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-オキソプロパノエート(5.51g, 収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

- [0233] (3-2)

参考例(3-1)で得られたエチル 3-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-オキソプロパノエート(5.51g, 21.6mmol)をエタノール-酢酸の混合溶媒(1:1, 84ml)に溶解し、鉄粉末(10.9g, 144mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。テトラヒドロフランで希釈した後、セライトで不溶物を濾過し、減圧下にて、濾液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/アセトン=15/1)にて精製し、エチル 6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.62g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.89 (1H, br. s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz), 7.20 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 9.4, 2.0$  Hz), 6.94 (1H, ddd,  $J = 9.4, 8.8, 2.0$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 1.42 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

- [0234] (3-3)

参考例(3-2)で得られたエチル 6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(1.70g, 8.19mmol)を塩化メチレン(82ml)に溶解し、トリエチルアミン(4

. 55ml, 32. 8mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(3. 57g, 16. 4mmol)、および、N, N-ジメチルアミノピリジン(100mg, 0. 819mmol)を室温にて加え、終夜撹拌した。反応液に水および飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、黄色油状の1-tert-ブチル 2-エチル 6-フルオロ-1H-インドール-1, 2-ジカルボキシレート(1. 94g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.4$  Hz), 7.51(1H, dd,  $J = 8.6, 5.8$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, app. td,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 4.36 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 1.63 (9H, s), 1.30 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

[0235] (3-4)

参考例(3-3)で得られた1-tert-ブチル 2-エチル 6-フルオロ-1H-インドール-1, 2-ジカルボキシレート(19. 0g, 57. 9mmol)をトルエン(290ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ にて水素化ジイソブチルアルミニウムの1M-トルエン溶液(174ml, 174mmol)を加え、2. 5時間かけて $-78^\circ\text{C}$ から $-20^\circ\text{C}$ まで昇温しながら撹拌した。硫酸ナトリウム10水和物(143g)を加え、室温にて10分間撹拌した後トルエンで希釈し、無水硫酸マグネシウム(50g)、および、セライト(30g)を加えて、10分間撹拌した。不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧下にて濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2)にて精製し、淡黄色油状のtert-ブチル 6-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(9. 20g, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.4$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.6, 5.9$  Hz), 6.99 (1H, ddd,  $J = 9.4, 8.6, 2.4$  Hz), 6.55 (1H, s), 4.79 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.64 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.73 (9H, s).

[0236] (3-5)

参考例(3-4)で得られたtert-ブチル 6-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(172mg, 0. 524mmol)、および、トリフェニルホスフィン(206mg, 0. 786mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、四臭化炭

素(261mg, 0.786mmol)を加え、20分間攪拌した。不溶物をセライトで濾過した後、濾液の溶媒を減圧下にて留去し、得られた反応混合物およびN-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアセトアミド(87mg, 0.524mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、炭酸セシウム(222mg, 0.681mol)を加えて室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去して得た残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/アセトン=3/1)にて精製し、淡褐色結晶の標記化合物(85mg, 収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (1H, dd,  $J = 11.0, 2.4$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.00 (1H, m), 7.01 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.70 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.24 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.66 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 413 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0237] (参考例4) tert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボノチオイル)(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(4-1)

(3,5-ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(1.13g, 6.28mmol)をベンゼン(14ml)に懸濁し、氷冷下にてトリエチルアミン(0.917ml, 6.59mmol)、および、ピルビン酸エチル(0.733ml, 6.59mmol)を加えて1時間、室温にて更に1時間攪拌し、その後4時間加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下にて留去した。得られた黄色固体をトルエン(13ml)に溶解し、ポリリン酸(7.54g)に加え、終夜加熱還流した。水を加えた後、セライトで不溶物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1)にて精製し、黄色粉末のエチル 4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(873mg, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (1H, br. s), 7.26 (1H, s), 6.91 (1H, br. d,  $J = 8.8$  Hz), 6.65 (1H, ddd,  $J = 10.3, 8.1, 2.2$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J$

= 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0238] (4-2)

参考例(4-1)で得られたエチル 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(9.25g, 41.1mmol)を酢酸エチル(150ml)に溶解し、トリエチルアミン(10.3ml, 73.9mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(9.87g, 45.2mmol)、および、N, N-ジメチルアミノピリジン(251mg, 2.05mmol)を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液に水および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を0.1N-塩酸、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得た残渣をトルエン(300ml)に溶解し、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム-1.0Mトルエン溶液(100ml, 100mmol)を加え、2.5時間かけて-78℃から0℃まで昇温しながら攪拌した。硫酸ナトリウム10水和物(50g)を加え、室温にて20分間攪拌した後トルエンで希釈し、無水硫酸マグネシウム(40g)、セライト(40g)を加えて、更に15分間攪拌した。不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧下にて濃縮し淡黄色固体を得た。n-ヘキサン-酢酸エチルを用い再結晶することによりtert-ブチル 4, 6-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(4.52g, 収率39%)を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (1H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz), 6.74 (1H, td, J = 9.8, 2.4 Hz), 6.65 (1H, s), 4.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.49 (1H, t, J = 7.4 Hz), 1.73 (9H, s).

[0239] (4-3)

参考例(4-2)で得られたtert-ブチル 4, 6-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(590mg, 2.08mmol)、および、トリフェニルホスフィン(819mg, 3.12mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、四臭化炭素(1.04g, 3.12mmol)を加え、30分間攪拌した。不溶物をセライトで濾過した後、濾液の溶媒を減圧下にて留去し、得られた反応混合物およびアリル 4-ヒドロキシフェニル(メチル)カルバメート(431mg, 2.08mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、炭酸セシウム(1.02g, 3.12mmol)を加えて室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去して得た残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/アセトン=9/1-6/1)にて精製し、黄色油状のtert-ブチル 2-[(4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}フェノキシ)メチル]-4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(759mg, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz), 7.18 (2H, m), 6.96 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.79 (1H, s), 6.74 (1H, td,  $J = 9.0, 2.0$  Hz), 5.87 (1H, m), 5.34 (2H, s), 5.17 (2H, m), 4.60 (2H, m), 3.29 (3H, s), 1.65 (9H, s).

[0240] (4-4)

参考例(4-3)で得られたtert-ブチル 2-[(4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}フェノキシ)メチル]-4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(729mg, 1.54mmol)を1, 4-ジオキサン(15ml)に溶解し、水(0.75ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 18mg, 15  $\mu\text{mol}$ 、および、ピロリジン(154  $\mu\text{l}$ , 1.85mmol)を室温にて加えた後、10分間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得た残渣にn-ヘキサンおよび酢酸エチルを加え、沈殿した粉末を濾取し、黄色固体のtert-ブチル 4, 6-ジフルオロ-2-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-1H-インドール-1-カルボキシレート(439mg, 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.77 (1H, s), 6.75-6.70 (4H, m), 5.27 (2H, s), 2.84 (3H, s), 1.65 (9H, s).

[0241] (4-5)

参考例(4-4)で得られたtert-ブチル 4, 6-ジフルオロ-2-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-1H-インドール-1-カルボキシレート(50mg, 0.129mmol)を塩化メチレン(1.5ml)に溶解し、トリエチルアミン(27  $\mu\text{l}$ , 0.193mmol)およびシクロプロパンカルボニル クロリド(16  $\mu\text{l}$ , 0.180mmol)を室温にて加えた後、3時間攪拌した。反応液をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2)にて精製し、無色粉末のtert-ブチル 2-({4-[(シクロプ

ロピルカルボニル) (メチル) アミノ]フェノキシ]メチル) - 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (34mg, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.80 (1H, s), 6.75 (1H, td,  $J = 9.4, 2.0$  Hz), 5.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.66 (9H, s), 1.39 (1H, m), 1.00 (2H, m), 0.61 (2H, m).

[0242] (4-6)

参考例(4-5)で得られたtert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボニル) (メチル) アミノ]フェノキシ]メチル) - 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (1.00g, 2.19mmol) をテトラヒドロフラン (22ml) に溶解し、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (1.33g, 3.29mmol) を加えて、4時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) にて精製し、無色粉末の標記化合物 (966mg, 収率93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.80 (1H, s), 6.75 (1H, td,  $J = 9.8, 2.0$  Hz), 5.39 (2H, s), 3.75 (3H, s), 1.74 (1H, m), 1.67 (9H, s), 1.32 (2H, m), 0.78 (2H, m).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 473 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0243] (参考例5) tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルカルボニル) (メチル) アミノ]フェノキシ]メチル) - 2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート (5-1)

文献 (Miller, J. A. et al., J. Org. Chem., 1993年, 第58巻, p. 2637-2639) に記載された方法に従って合成した2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン (21.38g, 86.8mmol)、および、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (15.7ml, 104mmol) のジエチルエーテル (230ml) 溶液に、 $-20^\circ\text{C}$  においてn-ブチルリチウム-1.58Mテトラヒドロフラン溶液 (65.9ml, 104mmol) を10分間かけて滴下した。反応液を $-20^\circ\text{C}$  にて30分間攪拌した後、室温にて更に40分間攪拌した。反応液を $-30^\circ\text{C}$  に冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド (13.5ml, 174mmol) を加えた後、室温にて更に1時間攪拌した。反応液を注意深く冷水に注ぎ

酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を1N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1-10/1)により精製した。得られた淡黄色油状の2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを室温にて終夜放置することにより淡黄色固体2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(31.73g, 収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.70 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz).

以下に中間体2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.33 (1H, s), 8.02 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.80 (1H, dd,  $J = 7.4, 2.7$  Hz), 3.99 (1H, m), 3.43 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.67-1.50 (3H, m).

[0244] (5-2)

参考例(5-1)で得られた2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(31.7g, 167mmol)のメタノール(50ml)溶液に、オルトギ酸トリメチル(130ml, 1.19mol)、および、カンファースルホン酸(1.55g, 6.67mmol)を加えた後、50℃において6時間攪拌した。反応液を1%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮して得られる残渣を塩化メチレン(400ml)に溶解し、氷冷下にて、ジイソプロピルエチルアミン(50.9ml, 292mmol)、および、クロロメチルメチルエーテル(15.4ml, 203mmol)を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出(2回)した後、有機層を0.5N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=14/1-10/1)により精製し、淡黄色油状

の1-(ジメトキシメチル)-2-(メトキシメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(42.2g, 収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz), 7.24 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.67 (1H, s), 5.07 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.38 (6H, s).

[0245] (5-3)

参考例(5-2)で得られた1-(ジメトキシメチル)-2-(メトキシメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(39.3g, 140mmol)、および、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(46.9ml, 311mmol)のジエチルエーテル(410ml)溶液に、-25°Cにおいてn-ブチルリチウム-1.59Mテトラヒドロフラン溶液(196ml, 312mmol)を20分間かけて滴下した。反応液を0°Cにおいて30分間攪拌した後、室温にて更に1.5時間攪拌した。反応液を-30°Cに冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド(41.9ml, 541mmol)を加えた後、室温にて更に1時間攪拌した。反応液を注意深く冷0.1N-塩酸に注ぎ酢酸エチルで抽出(4回)した後、有機層を0.1N-塩酸、水(3回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより粗製の2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た。本化合物は、更に精製することなく、参考例(5-4)に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.71 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.79 (1H, s), 5.07 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.50 (6H, s).

MS (FAB)(+0.1N K<sub>2</sub>aq.) (m/z): 347 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ).

[0246] (5-4)

参考例(5-3)で得られた粗製の2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドのテトラヒドロフラン-メタノール(5:1, 100ml)混合溶液に、氷冷下にて、水素化ホウ素ナトリウム(5.11g, 135mmol)を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出(4回)した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-



ヘキサン／酢酸エチル＝5／1－2／1)により精製し、橙色油状の[2－(ジメトキシメチル)－3－(メトキシメトキシ)－4－(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(22.6g, 収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.81 (1H, s), 5.01 (2H, s), 4.85 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.65 (3H, s), 3.50 (6H, s), 3.36 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 309 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0247] (5－5)

4－メチルアミノフェノール硫酸塩(5.11g, 29.7mmol)、および、トリエチルアミン(12.3ml, 89.1mmol)の塩化メチレン溶液(100ml)にクロロギ酸アリル(6.90ml, 65.3mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を1N－塩酸、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール(50ml)に溶解させた後、炭酸カリウム(5.00g, 36.2mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n－ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－1／1)にて精製し、アリル 4－ヒドロキシフェニル(メチル)カーバメート(4.58g, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.04 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.73 (2H, br. s), 5.90 (1H, br. s), 5.18 (2H, br. s), 4.61 (2H, br. s), 3.26 (3H, s).

[0248] (5－6)

参考例(5－4)で得られた[2－(ジメトキシメチル)－3－(メトキシメトキシ)－4－(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(1.42g, 4.58mmol)、参考例(5－5)で得られたアリル 4－ヒドロキシフェニル(メチル)カーバメート(1.04g, 5.04mmol)、および、トリフェニルホスフィン(1.44g, 5.50mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)にアゾジカルボン酸ジエチル(1.32ml, 5.50mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を1N－水酸化ナトリウ

ム水溶液、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1-1/1)にて精製し、アリル 4-[[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]フェニル(メチル)カーバメート(1.45g, 収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63-7.53 (2H, m), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99-6.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.88 (1H, br. s), 5.75 (1H, s), 5.48 (2H, s), 5.18 (2H, br. s), 5.03 (2H, br. s), 4.59 (2H, br. s), 3.66 (3H, s), 3.47 (6H, s), 3.26 (3H, s).

[0249] (5-7)

参考例(5-6)で得られたアリル 4-[[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]フェニル(メチル)カーバメート(3.86g, 7.61mmol)の1,4-ジオキサン(80ml)、および、水(4ml)の混合溶液にピロリジン(1.90ml, 22.8mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(439mg, 0.38mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-1/1)にて精製し、N-(4-[[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]フェニル)-N-メチルアミン(3.01g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59-7.54 (2H, m), 6.85 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.56 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.73 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.03 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.45 (6H, s), 2.79 (3H, s).

[0250] (5-8)

参考例(5-7)で得られたN-(4-[[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]フェニル)-N-メチルアミン(500mg, 1.20mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液に、氷冷下にて、トリエチルアミン(0.420ml, 3.01mmol)、および、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.162ml, 1.80mmol)を順次加えた後、室温にて終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液

に注ぎ酢酸エチルで抽出(2回)した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣のテトラヒドロフラン(13ml)溶液に、4N-塩酸(2.5ml)を加えた後、50℃にて5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出(2回)した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣のtert-ブチルアルコール(12.5ml)、1,4-ジオキサン(3.0ml)、および、2-メチル-2-ブテン(3.5ml)混合溶液に亜塩素酸ナトリウム(650mg, 7.19mmol)、および、りん酸二水素ナトリウム一水和物(650mg, 4.71mmol)の水溶液(5.0ml)を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、0.5N-塩酸に注ぎ酢酸エチルで抽出(2回)した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣をトルエン(9.0ml)、および、1,4-ジオキサン(6.0ml)に溶解させた後、N,N-ジメチルホルムアミド ジtert-ブチル アセタール(1.15ml, 4.80mmol)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を0.1N-塩酸に注ぎ酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、無色粉末の標記化合物(245mg, 収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.24 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.35 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.65 (9H, s), 1.38 (1H, m), 1.00 (2H, m), 0.61 (2H, m).

HRMS (FAB) ( $m/z$ ): calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NF}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 466.1841; found: 466.1839.

[0251] (参考例6) tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([4-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート  
(6-1)

参考例(5-6)で得られたアリル 4-[[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]フェニル(メチル)カーバメート(4.00

g, 8.01mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に4N-塩酸(5ml)を加えて、55℃にて4時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、アリルブロミド(831  $\mu$ l, 9.61mmol)、および、炭酸カリウム(1.33g, 9.61mmol)を加えて、50℃にて3時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣の1, 4-ジオキサン(20ml)、および、tert-ブタノール(75ml)の混合溶液に、2-メチル-2-ブテン(20ml)を加えた。反応液に亜塩素酸ナトリウム(4.33g, 48.1mmol)、および、リン酸二水素ナトリウム一水和物(4.33g, 31.4mmol)の水溶液(30ml)を滴下して、室温で2時間攪拌した。反応溶液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ攪拌した後、1N-塩酸で酸性とし、さらに酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣のトルエン溶液(50ml)にN, N-ジメチルホルムアミド ジtert-ブチル アセタール(7.67ml, 32.0mmol)を加えて、110℃で6時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-7/3)にて精製し、tert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}フェノキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.80g、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.11-6.02 (1H, m), 5.89 (1H, br. s), 5.42 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.17 (2H, br. s), 5.11 (2H, br. s), 4.65-4.55 (4H, m), 3.27 (3H, s), 1.57 (9H, s).

[0252] (6-2)

参考例(6-1)で得られたtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}フェノキシ)メチル]-3-(トリフルオ

ロメチル)ベンゾエート(2.80g, 5.37mmol)の1,4-ジオキサン(20ml)、および、水(1.0ml)の混合溶液にピロリジン(1.34ml, 16.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(186mg, 0.16mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1-2/1)にて精製し、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(1.64g, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.23 (1H, br. s), 7.67 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.58 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.26 (2H, s), 2.80 (3H, s), 1.62 (9H, s).

[0253] (6-3)

参考例(6-2)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.46g, 6.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20ml)にトリエチルアミン(3.44ml, 24.8mmol)を加えて、tert-ブチルクロロジメチルシラン(2.79g, 18.6mmol)を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-1/1)にて精製し、tert-ブチル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-6-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.38g, 収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.55 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.06 (2H, s), 2.79 (3H, s), 1.58 (9H, s), 1.01 (9H, s), 0.20 (6H, s).

[0254] (6-4)

参考例(6-3)で得られたtert-ブチル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オ

キシ]ー6ー[[4ー(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]ー3ー(トリフルオロメチル)ベンゾエート(98.0mg, 0.192mmol)の塩化メチレン溶液(4ml)に、トリエチルアミン(53  $\mu$ l, 0.50mmol)を加え、メタンスルホニルクロリド(22  $\mu$ l, 0.29mmol)を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、反応溶液に少量のメタノール、および、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリドー1.0Mテトラヒドロフラン溶液(1.9ml, 1.9mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、無色アモルファスの標記化合物(85.7mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.25 (1H, br. s), 7.68 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.34 (2H, s), 3.29 (3H, s), 2.84 (3H, s), 1.66 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 475 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0255] (参考例7) *tert*-ブチル 6ー({4ー[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)ー3ーエチルー2ーヒドロキシベンゾエート  
(7-1)

文献(Winkle, M. R., et al., J. Org. Chem., 1982年, 第47巻, p. 2101-2108)の方法により合成した[4ーヨードー3ー(メキシメキシ)フェニル]メタノールを用いて、文献(Corey, E. J., et al., J. Am. Chem. Soc., 1972年, 第94巻, p. 6190-6191)に記載された反応により*tert*-ブチル[[4ーヨードー3ー(メキシメキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシランを得た。

得られた*tert*-ブチル[[4ーヨードー3ー(メキシメキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシラン(20.8g, 50.9mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、ジイソプロピルアミン(10ml)、沃化銅(I)(200mg, 1.1mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(720mg, 1.03mmol)、および、トリメチルシリルアセチレン(10.8ml, 76.4mmol)を順次加えた後、1.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順

次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して残渣を得た。得られた残渣のメタノール(1.0ml)溶液に、炭酸カリウム(7.03g, 50.9mmol)を加え室温にて1.5時間攪拌した。不溶物をセライトにより濾別し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=70/1-30/1)に付し、tert-ブチル[[4-エチニル-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシラン(10.9g)を得た。

得られたtert-ブチル[[4-エチニル-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシランのメタノール(250ml)溶液に5%ロジウム-アルミナ(700mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。触媒をセライトにより濾別し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=40/0-40/1)により精製し、tert-ブチル[[4-エチル-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシラン(9.30g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.11 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.05 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.19 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.64 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.19 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s).

[0256] (7-2)

参考例(7-1)で得られたtert-ブチル[[4-エチル-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ]ジメチルシラン(1.0g, 3.3mmol)、および、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.50ml, 4.2mmol)のジエチルエーテル溶液(10ml)に、-78°Cでn-ブチルリチウム-1.58Mヘキサン溶液(2.7ml, 4.3mmol)を加え、氷冷下にて1時間攪拌した。さらに、-40°Cに冷却した後、二炭酸ジ-tert-ブチル(930mg, 4.2mmol)を加えて室温まで徐々に昇温した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=100/1)にて精製し、tert-ブチル 6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-エチル-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート(443mg, 33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5

.01 (2H, s), 4.73 (2H, s), 3.57 (3H, s), 2.71 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.59 (9H, s), 1.22 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.93 (9H, s), 0.07 (6H, s).

[0257] (7-3)

参考例(7-2)で得られたtert-ブチル 6-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-エチル-2-(メキシメキシ)ベンゾエート(443mg, 1.08mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に、酢酸(63  $\mu$ l, 1.1mmol)、および、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド-1.0Mテトラヒドロフラン溶液(1.1ml, 1.1mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、tert-ブチル 3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)-2-(メキシメキシ)ベンゾエート(320mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.02 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.74 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.62 (9H, s), 1.23 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz).

[0258] (7-4)

参考例(7-3)で得られたtert-ブチル 3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)-2-(メキシメキシ)ベンゾエート(320mg, 1.08mmol)、および、文献(Harvison, P. J. et al., J. Med. Chem., 1986年, 第29巻, p. 1737-1743)に従って合成したN-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアセトアミド(165mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(220mg, 1.27mmol)、および、トリ-n-ブチルホスフィン(320mg, 1.28mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、tert-ブチル 6-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-3-エチル-2-(メキシメキシ)ベンゾエート(205mg, 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7



.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.07 (2H, s), 5.05 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.75 (2H, q, J = 7.8 Hz), 1.84 (3H, s), 1.54 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.8 Hz).

[0259] (7-5)

参考例(7-4)で得られたtert-ブチル 6-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-3-エチル-2-(メトキシメトキシ)ベンゾエート(147mg, 0.331mmol)の塩化メチレン溶液(3ml)に、トリメチルクロロシラン( $63\mu\text{l}$ , 0.50mmol)、および、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド(160mg, 0.50mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、無色粉末の標記化合物(107mg, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.70 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.28 (2H, s), 3.23 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.85 (3H, s), 1.57 (9H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.4 Hz).  
MS (FAB) (m/z): 400 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0260] (参考例8) tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルアセチル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

参考例(6-3)で得られたtert-ブチル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-6-[[4-(メチルアミノ)フェノキシ]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(486mg, 0.950mmol)、および、シクロプロピル酢酸(142mg, 1.42mmol)の塩化メチレン溶液(4ml)に、N, N-ジメチルアミノピリジン(20mg)、および、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(362mg, 1.90mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。さらに、反応溶液に少量の水、および、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド-1.0Mテトラヒドロフラン溶液(9.5ml, 9.5mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒

:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、無色油状の標記化合物(299mg, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.19 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.32 (2H, s), 3.24 (3H, s), 1.99 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.63 (9H, s), 1.06–0.95 (1H, m), 0.51–0.41 (2H, m), 0.00 – –0.05 (2H, m).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 480 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0261] (参考例9) (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸 (9-1)

(4-ブロモフェニル)酢酸(101g, 468mmol)のメタノール溶液(1000ml)に氷冷下、濃硫酸(30ml)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、メチル (4-ブロモフェニル)アセテート(107g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, s).

[0262] (9-2)

参考例(9-1)で得られたメチル (4-ブロモフェニル)アセテート(116g, 506mmol)、および、4-メトキシフェニルほう酸(77.0g, 507mmol)のトルエン-エタノール(6:1, 1167ml)の混合溶液に、1M-炭酸ナトリウム水溶液(558ml)、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.34g, 2.03mmol)を加えた後、攪拌下、8時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、淡黄色粉末のメチル (4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(125g, 収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6

.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.66 (2H, s).

[0263] (9-3)

参考例(9-2)で得られたメチル (4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) アセテート(2.71g, 488mmol)に酢酸(20ml)、および、臭化水素酸(47%) (20ml)を加えた後、8時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷水に注ぎ、10分間攪拌した。生成した沈殿を濾取し、水で洗浄した後、減圧下にて乾燥し、淡黄色粉末の(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(1.98g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.60 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz). (2H peak was not detected by overlapping with solvent peak.)

MS (EI) (m/z): 228 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0264] (9-4)

参考例(9-3)で得られた(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(40.0g, 175mmol)にメタノール(240ml)、および、濃硫酸(2.4ml)を加え、48時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、不溶物を濾別した後、濾液を減圧下にて濃縮し淡茶色の固体を得た。得られた固体をn-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶し、淡黄色結晶のメチル (4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(32.3g, 収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.25 (1H, s), 3.71 (3H, s), 3.66 (2H, s).

[0265] (9-5)

水素化ナトリウム(55%油性, 5.96g, 38.7mmol)のテトラヒドロフラン(28ml)懸濁液に、氷冷下にて4-フルオロ-1-メチル-2-ニトロベンゼン(10.6g, 68.3mmol)のテトラヒドロフラン(28ml)溶液を加え、室温にて30分間攪拌した後、シュウ酸ジエチル(74.0ml, 546mmol)を加え、40℃にて24時間攪拌した。氷冷下にて反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒、および、シュウ酸ジエチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1-6/1)にて精製し、黄色油状のエチル 3-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-オキソプロパノエート(5.51g, 収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0266] (9-6)

参考例(9-5)で得られたエチル 3-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-オキソプロパノエート(5.51g, 21.6mmol)をエタノール-酢酸の混合溶媒(1:1, 84 ml)に溶解し、鉄粉末(10.9g, 144mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、テトラヒドロフランで希釈した。セライトを用いて不溶物を濾別し、減圧下にて、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/アセトン=15/1)にて精製し、黄色結晶のエチル 6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(3.62g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.89 (1H, br. s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz), 7.20 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 9.4, 2.0$  Hz), 6.94 (1H, ddd,  $J = 9.4, 8.8, 2.0$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 1.42 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

[0267] (9-7)

参考例(9-6)で得られたエチル 6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(1.70g, 8.19mmol)の塩化メチレン(82ml)溶液に、トリエチルアミン(4.55ml, 32.8mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.57g, 16.4mmol)、および、N,N-ジメチルアミノピリジン(100mg, 0.819mmol)を室温にて加え、終夜撹拌した。反応液に水、および、飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、黄色油状の1-tert-ブチル 2-エチル 6-フルオロ-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート(1.94g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.4$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.6$

, 5.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, app td, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.63 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0268] (9-8)

参考例(9-7)で得られた1-tert-ブチル 2-エチル 6-フルオロ-1H-インドール-1, 2-ジカルボキシレート(19.0g, 57.9mmol)のトルエン(290ml)溶液に、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム-1.0M-トルエン溶液(174ml, 174mmol)を加え、攪拌下にて-78℃から-20℃まで2.5時間かけて昇温した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物(143g)を加え、室温にて10分間攪拌した後、トルエン(300ml)、無水硫酸マグネシウム(50g)、および、セライト(30g)を加え、更に10分間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2)にて精製し、淡黄色油状のtert-ブチル 6-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(9.20g, 収率60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 9.4, 8.6, 2.4 Hz), 6.55 (1H, s), 4.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.64 (1H, t, J = 7.4 Hz), 1.73 (9H, s).

[0269] (9-9)

参考例(9-8)で得られたtert-ブチル 6-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(4.50g, 17.0mmol)、および、参考例(9-4)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(4.11g, 17.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(57ml)に、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(東京化成工業社、製品番号A1458)(4.39g, 25.5mmol)、および、トリ-n-ブチルホスフィン(5.92ml, 25.5mmol)を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトにより濾過した後、得られた濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、白色粉末のtert-ブチル 6-フルオロ-2-[(4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-

ービフェニル－4－イル}オキシ)メチル]－1H－インドール－1－カルボキシレート(5.50g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, dd,  $J = 10.7, 2.0$  Hz), 7.54–7.51 (4H, m), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 5.4$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99 (1H, ddd,  $J = 8.8, 8.3, 2.0$  Hz), 6.71 (1H, s), 5.41 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.67 (2H, s), 1.66 (9H, s).

[0270] (9－10)

参考例(9－9)で得られたtert－ブチル 6－フルオロ－2－[(4’－[(メトキシカルボニル)メチル]－1, 1’－ビフェニル－4－イル}オキシ)メチル]－1H－インドール－1－カルボキシレート(5.50g, 11.2mmol)のテトラヒドロフラン(112ml)溶液に1N－水酸化ナトリウム水溶液(33.7ml, 33.7mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を1N－塩酸に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルにて再結晶し、白色粉末の標記化合物(4.39g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (1H, dd,  $J = 11.0, 2.0$  Hz), 7.53 (4H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.43 (2H, dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.99 (1H, ddd,  $J = 9.0, 8.6, 2.0$  Hz), 6.71 (1H, s), 5.41 (2H, s), 3.71 (2H, s), 1.66 (9H, s).

[0271] (参考例10) (4’－{[1－(tert－ブトキシカルボニル)－6－フルオロ－1H－インドール－2－イル]メトキシ}－3－クロロ－1,1’－ビフェニル－4－イル)酢酸(10－1)

4－ブロモ－2－クロロ安息香酸(2.0g, 8.5mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(8ml)に炭酸カリウム(1.38g, 10mmol)および沃化メチル(0.623ml, 10mmol)を氷冷下にて加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた油状の残渣のトルエン溶液(30ml)に水素化ジイソブチルアルミニウム－1.0Mトルエン溶液(24ml, 24mmol)を

−78℃にて滴下した後、3時間かけて室温に昇温した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物(12g)を加え30分間室温で攪拌した後、セライトおよび無水硫酸マグネシウムを加え室温で30分間攪拌し、不溶物を濾別した。得られた濾液から減圧下にて溶媒を留去し、固体の粗製の(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノールを得た。

得られた粗製の(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(1.84g, 8.4mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12ml)に、氷冷下にて、四臭化炭素(3.2g, 9.5mmol)、および、トリフェニルホスフィン(2.5g, 9.5mmol)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液にn-ヘキサンを加え不溶物を濾別した。得られた濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=15/1-12/1)により、粗製の化合物を得た。

得られた粗製の化合物のエタノール-水(3:1, 20ml)混合溶液に、シアン化カリウム(640mg, 9.8mmol)を加え60℃にて1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1-4/1)にて精製し、淡黄色固体の(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アセトニトリル(1.4g, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.47 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.79 (2H, s).

[0272] (10-2)

参考例(10-1)で得られた(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アセトニトリル(1.37g, 5.9mmol)、および、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(1.3g, 5.9mmol)を出発原料に用い、参考例(23-2)、および、参考例(23-3)と同様の方法により、淡黄色固体のアリル(3-クロロ-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(698mg, 2工程通算収率39%)を得た。

本工程では、参考例(23-2)に相当する反応を反応温度85℃にて行った。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.39 (1H, app d,  $J = 8.0$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.98–5.90 (1H, m), 5.32 (1H, app d,  $J = 16.4$  Hz), 5.24 (1H, app d,  $J = 10.8$  Hz), 4.88 (1H, br s), 4.65 (2H, app d,  $J = 6.0$  Hz), 3.83 (2H, s).

[0273] (10–3)

参考例(9–9)、および、参考例(17–4)と同様にして、参考例(9–8)で得られた tert-ブチル 6-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(109mg, 0.41mmol)、および、参考例(10–2)で得られたアリル (3-クロロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(123mg, 0.41mmol)から、無色固体の標記化合物(104mg, 2工程通算収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, dd,  $J = 10.5, 2.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.45–7.42 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.99 (1H, app td,  $J = 8.5, 2.0$  Hz), 6.71 (1H, s), 5.41 (2H, s), 3.86 (2H, s), 1.66 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 509 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0274] (参考例11) [5-(4-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸  
(11–1)

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(1.40g, 6.4mmol)、および、文献(Jackson, P. M. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans.1., 1990年, 第11巻, p. 2909–2918)に記載された方法に従い、メチル 2-チエニルアセテートより合成したメチル (5-ブロモ-2-チエニル)アセテート(2.00g, 8.5mmol)のトルエン-エタノール(5:1, 30ml)の混合溶液に、2N-炭酸ナトリウム水溶液(10ml)、トリ-*o*-トリルホスフィン(120mg, 0.13mmol)および、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(80mg, 0.26mmol)を加えた後、攪拌下にて、3時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-



ヘキサン／酢酸エチル＝1／6－1／3)にて精製し、メチル [5－(4－ヒドロキシフェニル)－2－チエニル]アセテート(405mg, 収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.83 (2H, s), 3.75 (3H, s).

[0275] (11－2)

参考例(9－9)と同様にして、参考例(9－8)で得られたtert－ブチル 6－フルオロ－2－(ヒドロキシメチル)－1H－インドール－1－カルボキシレート(220mg, 0.83mmol)、および、参考例(11－1)で得られたメチル [5－(4－ヒドロキシフェニル)－2－チエニル]アセテート(205mg, 0.83mmol)から、淡黄色結晶のtert－ブチル 6－フルオロ－2－[(4－{5－[(メトキシカルボニル)メチル]－2－チエニル}フェノキシ)メチル]－1H－インドール－1－カルボキシレート(83mg, 収率20%, n－ヘキサン－酢酸エチルより再結晶)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, dd,  $J = 11.3, 2.0$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.6$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.01－6.95 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 6.69 (1H, s), 5.38 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.75 (3H, s), 1.65 (9H, s).

[0276] (11－3)

参考例(9－10)と同様にして、参考例(11－2)で得られたtert－ブチル 6－フルオロ－2－[(4－{5－[(メトキシカルボニル)メチル]－2－チエニル}フェノキシ)メチル]－1H－インドール－1－カルボキシレート(83mg, 0.17mmol)から、無色針状結晶の標記化合物(48mg, 収率59%, n－ヘキサン－酢酸エチルより再結晶)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.3$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.01－6.95 (3H, m), 6.91 (1H, br d,  $J = 3.9$  Hz), 6.69 (1H, s), 5.38 (2H, s), 3.88 (2H, s), 1.65 (9H, s).

[0277] (参考例12)

(4'－{[1－(tert－ブトキシカルボニル)－6－フルオロ－1H－インドール－2－イル]メトキシ}－2－クロロ－1,1'－ビフェニル－4－イル)酢酸

## (12-1)

3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル酢酸 (3.7g, 20mmol) のメタノール溶液に硫酸 (1ml) を0℃で滴下した。反応液を室温にして4時間攪拌した。減圧下にて、溶媒を留去した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、粗製のメチル (3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アセテートを得た。得られた粗製のメチル (3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アセテートの塩化メチレン溶液 (30ml) にピリジン (8.0ml, 99mmol)、および、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.4ml, 20mmol) を氷冷下にて滴下し、1時間攪拌した。反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ塩化メチレンで抽出した。有機層を水、1N-塩酸、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、無色固体のメチル (3-クロロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル) アセテート (6.3g, 収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 3.73 (3H, s), 3.64 (2H, s).

## [0278] (12-2)

参考例 (12-1) で得られたメチル (3-クロロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル) アセテート (317mg, 1.0mmol)、および、4-メトキシフェニルほう酸 (152mg, 1.0mmol) のトルエン-エタノール (5:1, 9ml) の混合溶液に、2M-炭酸ナトリウム水溶液 (1.5ml)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (23mg, 0.025mmol)、および、ビス (2-ジフェニルホスフィノフェニル) エーテル (DPEphos) (28mg, 0.052mmol) を加えた後、100℃にて5時間攪拌した。反応液を室温にした後、水に注ぎ酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水 (2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、固体のメチル (2-クロロ-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) アセ

テート(192mg, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39–7.36 (3H, m), 7.30–7.28 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.64 (2H, s).

[0279] (12–3)

参考例(12–2)で得られたメチル (2–クロロ–4′–メトキシ–1, 1′–ビフェニル–4–イル)アセテート(228mg, 0.73mmol)、および、沃化テトラ–*n*–ブチルアンモニウム(325mg, 0.88mmol)の塩化メチレン溶液(4ml)に、 $-78^\circ\text{C}$ にて三塩化ホウ素–1.0N塩化メチレン溶液(1.8ml, 1.8mmol)を加えた後、室温にして2時間攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*–ヘキサン/酢酸エチル=10/1–2/1)にて精製し、無色固体のメチル (2–クロロ–4′–ヒドロキシ–1, 1′–ビフェニル–4–イル)アセテート(144mg, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29–7.26 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.90 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 3.64 (2H, s).

[0280] (12–4)

参考例(9–9)と同様にして、参考例(9–8)で得られたtert–ブチル 6–フルオロ–2–(ヒドロキシメチル)–1H–インドール–1–カルボキシレート(191mg, 0.72mmol)、および、参考例(12–3)で得られたメチル(2–クロロ–4′–ヒドロキシ–1, 1′–ビフェニル–4–イル)アセテート(200mg, 0.72mmol)から、無色固体の2–[({2′–クロロ–4′–[(メトキシカルボニル)メチル]–1, 1′–ビフェニル–4–イル}オキシ)メチル]–6–フルオロ–1H–インドール–1–カルボキシレート(349mg, 収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (1H, dd,  $J = 11.0, 2.5$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz), 7.40–7.38 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.99 (1H, app td,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 6.72 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.64 (2H, s), 1.66 (9H, s).

[0281] (12-5)

参考例(9-10)と同様にして、参考例(12-4)で得られた2-[(2'-クロロ-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(349mg, 0.64mmol)から、無色固体の標記化合物(189mg, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, dd,  $J = 11.2, 2.4$  Hz), 7.46-7.38 (4H, m), 7.31 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.99 (1H, app td,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 6.72 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.69 (2H, s), 1.66 (9H, s)

MS (FAB) ( $m/z$ ): 509 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0282] (参考例13) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
(13-1)

参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(27.6g, 89.1mmol)、および、参考例(9-4)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(19.6g, 81.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(300ml)に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(24.5g, 97.2mmol)、および、トリ-n-ブチルホスフィン(22.9ml, 97.2mmol)を順次加え、室温で2時間攪拌した。生成した白色沈殿物を濾別した後、沈殿物を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を3N-水酸化ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、メチル (4'-{[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(36.0g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56-7.54 (2H, br s), 7.47 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.75 (1H, s),

5.51 (2H, s), 5.03 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.48 (6H, s)

[0283] (13-2)

参考例(13-1)で得られたメチル (4'-{[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(36.0g, 67.4mmol)のアセトン(200ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(15.4g, 80.9mmol)を加えた後、室温にて終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させた。炭酸カリウム(11.2g, 80.9mmol)、および、アリルブロミド(7.00ml, 80.9mmol)を順次加え、反応液を50℃にて2時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1-1/1)にて精製し、メチル (4'-{[3-(アリルオキシ)-2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(31.2g, 収率96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.52 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.16-6.04 (1H, m), 5.52-5.44 (3H, m), 5.39-5.34 (1H, m), 4.58 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.66 (2H, s).

[0284] (13-3)

参考例(13-2)で得られたメチル (4'-{[3-(アリルオキシ)-2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(31.2g, 64.4mmol)のtert-ブチルアルコール(200ml)、1, 4-ジオキサン(45ml)、および、2-メチル-2-ブテン(60ml)の混合溶液に亜塩素酸ナトリウム(23.2g, 258mmol)、および、りん酸二水素ナトリウム一水和物(23.2g, 169mmol)の水溶液(100ml)を滴下した後、室温にて4時間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、0.5N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)した。

有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣をトルエン(200ml)に溶解させた後、N, N-ジメチルホルムアミド ジtert-ブチル アセタール(61.7ml, 258mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣の1, 4-ジオキサン(150ml)、および、水(5ml)の混合溶液にピロリジン(8.07ml, 96.6mmol)、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(743mg, 0.64mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1-1/1)により精製し、白色粉末のtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(18.6g, 収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.23 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.35 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 1.63 (9H, s).

[0285] (13-4)

参考例(13-3)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(18.6g, 36.0mmol)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に3N-水酸化ナトリウム水溶液(28.8ml, 86.4mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた沈殿を濾取することにより、白色粉末の標記化合物(12.9g, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  12.26 (1H, br), 7.82 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.41-7.33 (3H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 8.$

6 Hz), 5.52 (2H, s), 3.66 (2H, s), 1.71 (9H, s).

Anal. calcd. for  $C_{27}H_{25}F_3O_6$ : C, 64.54; H, 5.01; F, 11.34; found: C, 64.58; H, 5.04; F, 11.40.

[0286] (参考例14) (4' - {[2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ} - 3-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸 (14-1)

参考例(10-2)で得られたアリル(3-クロロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(560mg, 1.85mmol)、および、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(807mg, 2.6mmol)を出発原料に用い、参考例(13-1)、参考例(13-2)、参考例(21-3)、および、参考例(21-4)と同様の方法により、無色固体のtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-3'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル]オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(622mg, 4工程通算収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.42-7.38 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.12-6.02 (1H, m), 5.98-5.88 (1H, m), 5.43 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.6$  Hz), 5.34-5.27 (2H, m), 5.24 (1H, dd,  $J = 11.2, 1.2$  Hz), 5.16 (2H, s), 4.64 (2H, app d,  $J = 6.0$  Hz), 4.58 (2H, app d,  $J = 5.6$  Hz), 3.83 (2H, s), 1.58 (9H, s).

[0287] (14-2)

参考例(6-2)と同様にして、参考例(14-1)で得られたtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-3'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル]オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(622mg, 1.01mmol)から、無色粉末の標記化合物(337mg, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.26, (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 6.99 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.86 (2H, s), 1.65 (9H, s).

MS (FAB) (m/z): 536 ( $[M]^+$ ).

Anal. calcd. for  $C_{27}H_{24}ClF_3O_6$ : C, 60.40; H, 4.51; F, 10.62; Cl, 6.60; found: C, 60.20; H, 4.39; F, 10.72; Cl, 6.69.

[0288] (参考例15) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸 (15-1)

3-ブロモ-4-メトキシベンジルシアニド (9.0g, 40mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物 (400mg, 0.49mmol)、および、炭酸カリウム (24.0g, 174mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (75ml) を室温で加えた。更にトリエチルボラン (1M-n-ヘキサン溶液 50ml, 50mmol) を滴下し、反応液を 70℃ で 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 8/1-5/1) にて精製し、油状の (3-エチル-4-メトキシフェニル) アセトニトリル (2.6g, 収率 38%) を得た。

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, s), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz).

[0289] (15-2)

参考例 (12-3)、および、参考例 (25-5) と同様にして、参考例 (15-1) で得られた (3-エチル-4-メトキシフェニル) アセトニトリル (6.10g, 34.8mmol) から、油状の 4-(シアノメチル)-2-エチルフェニル トリフルオロメタンスルホネート (8.1g, 2工程通算収率 78%) を得た。

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 3.77 (2H, s), 2.76 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz).

[0290] (15-3)

参考例 (15-2) で得られた 4-(シアノメチル)-2-エチルフェニル トリフルオロ



メタンスルホネート(9.7g, 33mmol)、4-メトキシフェニルほう酸(5.3g, 35mmol)、および、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物(2.7g, 3.3mmol)、および、炭酸ナトリウム(10.0g, 94mmol)にトルエン(150ml)、エタノール(30ml)、および、蒸留水(30ml)を加えた後、80℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、不溶物を濾別した。得られた濾液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1-6/1)にて精製し、油状の(2-エチル-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(5.5g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25-7.17 (5H, m), 6.95 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.77 (2H, s), 2.61 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

[0291] (15-4)

参考例(15-3)で得られた(2-エチル-4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(5.5g, 22mmol)に、酢酸(55ml)、および、臭化水素酸(55ml)を加え、100℃にて10時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣にメタノール(150ml)を加えた後、氷冷下で硫酸(3ml)を加えた。室温で1時間攪拌後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加えた後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1-2/1)にて精製し、無色固体のメチル(2-エチル-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(5.0g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.13 (5H, m), 6.86 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.76 (1H, br s), 3.73 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.58 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.09 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0292] (15-5)

参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(5.09g, 16.4mmol)の酢酸エチル(50ml)溶液にトリエチルアミン(2.74ml, 19.7mmol)を加えた。氷冷下にて塩化メタンスルホニル(1.33ml, 17.2mmol)を滴下した後、反応液を同温度にて30分間攪拌した。反応液をセライトで濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に、n-ヘキサンを加えた。析出した結晶を濾取し、淡黄色の2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジルメタンスルホネート(5.37g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.72 (1H, s), 5.65 (2H, s), 5.01 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.45 (6H, s), 3.06 (3H, s).

[0293] (15-6)

参考例(16-4)、および、参考例(21-2)と同様にして、参考例(15-4)で得られた、メチル (2-エチル-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(4.90g, 18.1mmol)、および、参考例(15-5)で得られた2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジルメタンスルホネート(8.35g, 21.5mmol)から、無色固体のメチル (2-エチル-4'-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(6.77g, 2工程通算収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.66 (1H, s), 10.40 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.14 (2H, br s), 7.11 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.73 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

[0294] (15-7)

参考例(21-3)、参考例(21-4)、および、参考例(16-5)と同様にして、参考例(15-6)で得られたメチル (2-エチル-4'-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(6.77g, 14.3mmol)から、無色固体のtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(2'

ーエチルー4'－[(メキシカルボニル)メチル]－1, 1'－ビフェニル－4－イル}オキシ)メチル]－3－(トリフルオロメチル)ベンゾエート(5. 87g, 3工程通算収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.22 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.12 (2H, br s), 6.92 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.36 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.64 (9H, s), 1.09 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

ESI(ES $^-$ )(m/z): 543 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0295] (15－8)

参考例(9－10)と同様にして、参考例(15－7)で得られたtert－ブチル 2－ヒドロキシ－6－[(2'－エチル－4'－[(メキシカルボニル)メチル]－1, 1'－ビフェニル－4－イル}オキシ)メチル]－3－(トリフルオロメチル)ベンゾエート(5. 0g, 9. 2 mmol)から、無色固体の標記化合物(4. 79g, 収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26－7.22 (3H, m), 7.16 (2H, br s), 6.95 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.60 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.65 (9H, s), 1.10 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

ESI(ES $^-$ )(m/z): 529 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_6$ : C, 65.65; H, 5.51; F, 10.74; found: C, 65.63; H, 5.53; F, 10.78.

[0296] (参考例16)

(4'－{[2－(tert－ブトキシカルボニル)－3－ヒドロキシ－4－(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}－2－メチル－1, 1'－ビフェニル－3－イル)酢酸  
(16－1)

文献(Askam, V. et al., J. Chem. Soc. C; 1969年, p. 1935-1936.)に記載された方法に従い合成した(3－アミノ－2－メチルフェニル)酢酸(1. 20g, 17. 2mmol)の10%硫酸溶液(72ml)に、亜硝酸ナトリウム(1. 92g, 11. 6mmol)水溶液(2ml)を氷冷下滴下した。室温にて1時間攪拌した後、反応液をヨウ化カリウム(3. 66g, 22. 0mmol)水溶液(11ml)に滴下した。反応液を90℃に加温し、2.5時間攪拌した。反

応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた反応混合物から、参考例(9-1)と同様にして、メチル (3-ヨード-2-メチルフェニル)アセテート(2.23g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.70 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.19 (3H, s).

[0297] (16-2)

参考例(16-1)で得られたメチル (3-ヨード-2-メチルフェニル)アセテート(950mg, 3.27mmol)、および、4-メトキシフェニルほう酸(498mg, 3.27mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液に、酢酸パラジウム(II)(37mg, 0.16mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(100mg, 0.327mmol)、および、2N-炭酸ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えた後、80℃にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で希釈した後、不溶物をセライトにより濾別した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、黄色粉末のメチル (4'-メトキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)アセテート(59mg, 収率7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.12 (5H, m), 6.92 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.84 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.18 (3H, s).

[0298] (16-3)

参考例(12-3)と同様にして、参考例(16-2)で得られたメチル (4'-メトキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)アセテート(59mg, 0.22mmol)から、メチル (4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)アセテート(28mg, 収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.39 (1H, m), 7.18-7.12 (4H, m), 6.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.90 (1H, s), 3.71 (5H, s), 2.18 (3H, s).

[0299] (16-4)

参考例(16-3)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)アセテート(28mg, 0.11mmol)、および、参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(プロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(50mg, 0.11mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(2ml)に炭酸セシウム(43mg, 0.13mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、無色油状のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(3'-[(メトキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(19mg, 収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.24-7.12 (5H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.27 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.58 (9H, s), 1.54 (9H, s).

[0300] (16-5)

参考例(16-4)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(3'-[(メトキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(19mg, 30  $\mu\text{mol}$ )のテトラヒドロフラン溶液(1ml)にピロリジン(3  $\mu\text{l}$ , 36  $\mu\text{mol}$ )を加え、40℃にて1時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、無色油状のtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(3'-[(メトキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(16mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.25-7.13 (5H, m), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.72 (5H, s), 2.19 (3H, s), 1.65 (9H, s).

## [0301] (16-6)

参考例(13-4)と同様にして、参考例(16-5)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(3'-[(メトキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(16mg, 30  $\mu$ mol)から、褐色粉末の標記化合物(12mg, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.25-7.15 (5H, m), 6.96 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.76 (2H, s), 2.21 (3H, s), 1.65 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 516 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0302] (参考例17) 1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸

## (17-1)

参考例(23-1)、および、参考例(23-3)と同様にして、4-ブロモ-2-フルオロベンジル ブロミド(6.0g, 22mmol)から、メチル (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセテート(3.41g, 3工程収率62%)を得た。

本工程では、参考例(23-3)に相当する工程に含まれるエステル化反応において、アリルアルコールの代わりにメタノールを用い、また反応温度を50℃にて行った。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.23 (2H, m), 7.15 (1H, app t,  $J = 8.2$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.64 (2H, s).

## [0303] (17-2)

参考例(28-1)、参考例(23-2)、参考例(9-10)、および、参考例(9-1)と同様にして、参考例(17-1)で得られたメチル (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセテート(1.24g, 5.02mmol)から、白色粉末のアリル 1-(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(1.00g, 収率64%)を得た。

上記工程では、参考例(9-10)に相当する加水分解工程を反応温度60℃にて行った。また、参考例(9-1)に相当するエステル化工程において、メタノールの代わり

にアリルアルコールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.29–7.15 (3H, m), 6.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.88–5.76 (1H, m), 5.28 (1H, br s), 5.21–5.11 (2H, m), 4.58–4.55 (2H, m), 1.73–1.69 (2H, m), 1.26–1.22 (2H, m).

[0304] (17-3)

参考例(17-2)で得られたアリル 1-(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(303mg, 0.97mmol)、および、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメキシメチル)-3-(メキシメキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(421mg, 1.36mmol)を出発原料に用い、参考例(13-1)、参考例(13-2)、参考例(21-3)、および、参考例(21-4)と同様の方法により、tert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-{[(4'-{1-[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}-3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(219mg, 5工程通算収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.30–7.18 (3H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.10–6.00 (1H, m), 5.86–5.76 (1H, m), 5.45–5.38 (1H, m), 5.29–5.24 (1H, m), 5.19–5.10 (4H, m), 4.58–4.54 (4H, m), 1.72–1.68 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.26–1.21 (2H, m).

[0305] (17-4)

参考例(17-3)で得られたtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-{[(4'-{1-[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}-3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(219mg, 0.35mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液にモルホリン(65  $\mu\text{l}$ , 0.73mmol)、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12mg, 10.5  $\mu\text{mol}$ )を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を1N-塩酸、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて精製した後、n-ヘキサン-酢酸エチ

ル混合溶媒より結晶化し、白色無定形固体(アモルファス)の標記化合物(121mg, 収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.22 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.32–7.18 (4H, m), 6.96 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.36 (2H, s), 1.77–1.72 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.31–1.26 (2H, m).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 545 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0306] (参考例18) (4' – { [2 – (tert – ブトキシカルボニル) – 3 – ヒドロキシ – 4 – イソプロピルベンジル] オキシ } – 1, 1' – ビフェニル – 4 – イル) 酢酸  
(18 – 1)

文献 (James, R. et al., J. Med. Chem., 1980年, 第23巻, p. 1350–1357.) に記載された方法に従い合成した3 – イソプロピル – 2 – (メキシメトキシ) ベンズアルデヒド (4.06g, 19.5mmol) のメタノール溶液 (65ml) に、オルトギ酸トリメチル (2.35ml, 21.4mmol)、および、塩化アンモニウム (52mg, 0.98mmol) を加え、加熱還流下1時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$  – ヘキサン / 酢酸エチル = 12 / 0 – 12 / 1) にて精製し、無色油状の1 – (ジメキシメチル) – 3 – イソプロピル – 2 – (メキシメトキシ) ベンゼン (4.49g, 収率91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.64 (1H, s), 4.99 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.40 (1H, sp,  $J = 6.8$  Hz), 3.37 (6H, s), 1.23 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz).

[0307] (18 – 2)

参考例 (5 – 3)、参考例 (5 – 4)、参考例 (13 – 1)、参考例 (13 – 2)、および、参考例 (13 – 3) と同様にして、参考例 (18 – 1) で得られた1 – (ジメキシメチル) – 3 – イソプロピル – 2 – (メキシメトキシ) ベンゼン (4.49g, 17.7mmol) から、黄色油状のtert – ブチル 2 – ヒドロキシ – 3 – イソプロピル – 6 – [ ( { 4' – [ (メキシカルボニル) メチル ] – 1, 1' – ビフェニル – 4 – イル } オキシ ) メチル ] ベンゾエート (432mg



, 5工程通算収率5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.78 (1H, s), 7.52 (4H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.31 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.55 (3H, s), 3.38 (1H, sp,  $J = 7.0$  Hz), 1.58 (9H, s), 1.24 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz).

[0308] (18-3)

参考例(13-4)と同様にして、参考例(18-2)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-6-[(4'-[(メキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]ベンゾエート(432mg, 0.880mmol)から、白色粉末の標記化合物(176mg, 収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.80 (1H, s), 7.54 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.31 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.38 (1H, sp,  $J = 6.7$  Hz), 1.58 (9H, s), 1.24 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 476 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0309] (参考例19) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
(19-1)

2-フルオロ-5-メチルフェノール(4.19g, 33.3mmol)のアセトニトリル溶液(100ml)に、パラホルムアルデヒド(3.86g, 133mmol)、塩化マグネシウム(6.32g, 66.5mmol)、および、トリエチルアミン(11.6ml, 83.3mmol)を加えて、90℃にて10日間激しく攪拌した。反応液を1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)に付し、粗製の3-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒドを得た。得られた粗製物から、参考例(21-3)、および、参考例(21-4)と同様にして、tert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-フルオロ-6-メチル安息香酸(624mg, 3工程通算収率6%)を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.11–6.96 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.58 (9H, s), 1.54 (9H, s).

## [0310] (19–2)

参考例(21–5)、参考例(16–4)、参考例(16–5)、および、参考例(13–4)と同様にして、参考例(19–1)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-フルオロ-6-メチル安息香酸(624mg, 1.91mmol)から、無色粉末の標記化合物(93mg, 4工程通算収率34%)を得た。

上記参考例(16–4)に相当する工程では、フェノール誘導体として参考例(9–4)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテートを用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59–7.46 (4H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.24–7.19 (1H, app t  $J = 9.2$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.28 (2H, s), 3.68 (2H, s), 1.60 (9H, s).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 451 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0311] (参考例20) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
(20–1)

2-クロロ-5-メチルフェノール(5.80g, 40.8mmol)のアセトニトリル溶液(100ml)に、パラホルムアルデヒド(4.73g, 163mmol)、塩化マグネシウム(7.76g, 81.7mmol)、および、トリエチルアミン(14.2ml, 102mmol)を加えて、90°Cにて10時間激しく攪拌した。反応液を1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)に付し、粗製の3-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒドを得た。得られた粗製物より、参考例(21–3)、および、参考例(21–4)と同様にして、tert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-クロロ-6-メチル安息香酸(1.82g, 3工程通算収率13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34–7.31 (1H, m), 7.04–7.01 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.59 (9H, s), 1.56 (9H, s).

[0312] (20–2)

参考例(21–5)、参考例(16–4)、参考例(16–5)、および、参考例(13–4)と同様にして、参考例(20–1)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-クロロ-6-メチル安息香酸(1.82g, 5.32mmol)から、白色粉末の標記化合物(30mg, 4工程通算収率1%)を得た。

上記参考例(16–4)に相当する工程では、フェノール誘導体として参考例(9–4)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテートを用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52–7.46 (5H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.30 (2H, s), 3.68 (2H, s), 1.61 (9H, s).  
MS (ESI) ( $m/z$ ): 467 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0313] (参考例21)

[5-(4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸

(21–1)

参考例(5–2)で得られた1-(ジメトキシメチル)-2-(メトキシメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(12.0g, 42.9mmol)、および、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(9.70ml, 64.4mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、 $-40^\circ\text{C}$ においてn-ブチルリチウム-1.59Mテトラヒドロフラン溶液(40.0ml, 64.4mmol)を5分間かけて滴下した。反応液を $0^\circ\text{C}$ において15分間攪拌した。反応液を $-40^\circ\text{C}$ に冷却した後、ヨウ化メチル(5.3ml, 85.85mmol)を加え、室温にて更に30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製し、油状の2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベ

ンゼン(7.19g, 収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.70 (1H, s), 4.99 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.43 (6H, s), 2.55 (3H, s).

[0314] (21-2)

参考例(21-1)で得られた2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(7.19g, 24.4mmol)のアセトン(100ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(5.10g, 26.9mmol)を加えた後、50℃にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、2-ヒドロキシ-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(4.65g, 収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.58 (1H, s), 10.32 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 2.67 (3H, s).

[0315] (21-3)

参考例(21-2)で得られた2-ヒドロキシ-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(4.65g, 22.8mmol)のtert-ブチルアルコール(90ml)、1,4-ジオキサン(30ml)、および、2-メチル-2-ブテン(30ml)の混合溶液に亜塩素酸ナトリウム(6.0g, 66.3mmol)、および、りん酸二水素ナトリウム一水和物(6.0g, 43.5mmol)の水溶液(40ml)を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液を氷冷し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、0.5N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチル、および、n-ヘキサンを用い結晶化し、無色の2-ヒドロキシ-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(4.21g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.73 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 2.67 (3H, s).

[0316] (21-4)

参考例(21-3)で得られた2-ヒドロキシ-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(4.21g, 19.1mmol)のtert-ブチルアルコール-テトラヒドロフラン(2:1, 60ml)混合溶液に、N, N-ジメチルアミノピリジン(0.7g, 5.7mmol)、および、二炭酸ジ-tert-ブチル[(tBuOCO)<sub>2</sub>O](16.7g, 76.5mmol)を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製し、tert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(6.27g, 収率87%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.43 (3H, s), 1.59 (9H, s), 1.53 (9H, s).

[0317] (21-5)

参考例(21-4)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(18.6g, 49.6mmol)の四塩化炭素(400ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(9.70g, 54.5mmol)、および、過酸化ベンゾイル(0.7g)を加え、5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣にn-ヘキサンを加え濾過した後、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:トルエン)により精製し、tert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(11.66g, 収率52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.60 (2H, s), 1.63 (9H, s), 1.52 (9H, s).

[0318] (21-6)

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(0.8g, 3.65mmol)および、文献(Jackson, P. M. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans.1., 1990年, 第11巻, p. 2909-2918)に記載された方法に従って合成したエチル(5-ブロモ-2-チエニル)アセテート(1.00g, 4.01mmol)のトルエン-エタノール(5:1, 24ml)混合溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(110m

g, 0.12mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(61mg, 0.2mmol)、および、2N-炭酸ナトリウム水溶液(4ml)を加えた後、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、エチル [5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-チエニル]アセテート(0.73g, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 6.80 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.89 (1H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.80 (2H, s), 1.29 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

[0319] (21-7)

参考例(16-4)、参考例(16-5)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(366mg, 0.8mmol)、および、参考例(21-6)で得られたエチル [5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-チエニル]アセテート(211mg, 0.8mmol)から無色粉末の標記化合物(56mg, 3工程通算収率14%)を得た。

上記参考例(16-4)に相当する工程では、塩基として炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.58 (1H, s), 11.44 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 5.35 (2H, s), 3.81 (2H, s), 1.56 (9H, s).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 507 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ).

[0320] (参考例22) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(22-1)

参考例(9-2)、参考例(21-5)、参考例(23-1)、および、参考例(15-4)と同

様にして、4-メトキシフェニルほう酸(17.0g, 112mmol)、および、4-ブロモ-2-ニトロトルエン(22.1g, 102mmol)から、メチル (4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(3.53g, 4工程通算収率12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.47 (1H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.18-7.10 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 3.80-3.67 (5H, m).

[0321] (22-2)

参考例(16-4)、参考例(16-5)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(22-1)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(1.71g, 3.76mmol)、および、参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(1.08g, 3.76mmol)から、黄色油状の標記化合物(138mg, 3工程通算収率収率7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26-7.19 (3H, m), 6.94 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.35 (2H, s), 3.76 (2H, s), 1.63 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 547 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0322] (参考例23) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(23-1)

4-ブロモ-2-フルオロベンジルブロミド(5.00g, 18.7mmol)のエタノール-水(3:1, 40ml)混合溶液に、シアン化カリウム(1.3g, 20mmol)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、無色固体の(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(3.75g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.26 (3H, m), 3.72 (2H, s).

[0323] (23-2)

参考例(23-1)で得られた(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(3.0g, 14mmol)、および、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(3.45g, 14mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド-水(20:1, 31.5ml)の混合溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(317mg, 0.274mmol)、および、炭酸カリウム(4.5g, 32.6mmol)を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を0.2N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、無色固体の(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(2.9g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  7.50-7.34 (5H, m), 6.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.92 (2H, s).

[0324] (23-3)

参考例(23-2)で得られた(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(2.4g, 11mmol)に酢酸(10ml)、および、濃塩酸(10ml)を加えた後、110℃にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて濃縮して得られた残渣にアリルアルコール(20ml)、および、濃硫酸(1.5ml)を順次加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1-2/1)により精製し、無色固体のアリル (3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(2.0g, 2工程通算収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.31-7.21 (3H, m), 6.86 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.97-5.88 (1H, m), 5.32 (1H, app d,  $J = 16.4$  Hz), 5.24 (1H, app d,  $J = 10.4$  Hz), 4.96 (1H, br s), 4.64 (2H, app d,  $J = 6.0$  Hz), 3.73 (2H, s).

[0325] (23-4)



参考例(13-1)と同様にして、参考例(23-3)で得られたアリル (3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(3. 10g, 10. 9mmol)、および、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメキシメチル)-3-(メキシメキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(3. 70g, 12. 0mmol)から、淡黄色油状のアリル (4'-{[2-(ジメキシメチル)-3-(メキシメキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1-1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(3. 89g, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57-7.56 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.29-7.22 (3H, m), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.97-5.87 (1H, m), 5.77 (1H, s), 5.53 (2H, s), 5.30 (1H, app d,  $J = 17.2$  Hz), 5.23 (1H, app d,  $J = 10.4$  Hz), 5.04 (2H, s), 4.63 (2H, app d,  $J = 5.6$  Hz), 3.72 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.49 (6H, s).

[0326] (23-5)

参考例(13-2)と同様にして、参考例(23-4)で得られたアリル (4'-{[2-(ジメキシメチル)-3-(メキシメキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1-1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(3. 89g, 6. 7mmol)から、淡黄色固体のアリル (4'-{[3-(アリルオキシ)-2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(2. 52g, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.55 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33-7.25 (3H, m), 7.06 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.16-6.08 (1H, m), 5.96-5.89 (1H, m), 5.52 (2H, s), 5.49 (1H, dd,  $J = 17.5, 1.5$  Hz), 5.38 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.0$  Hz), 5.31 (1H, dd,  $J = 17.0, 1.5$  Hz), 5.24 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.0$  Hz), 4.64 (2H, app d,  $J = 5.5$  Hz), 4.60 (2H, app d,  $J = 5.5$  Hz), 3.73 (2H, s).

[0327] (23-6)

参考例(23-5)で得られたアリル (4'-{[3-(アリルオキシ)-2-ホルミル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(2. 52g, 4. 8mmol)のtert-ブチルアルコール(51ml)、1, 4-

ジオキサン(17ml)、および、2-メチルー2-ブテン(17ml)混合溶液に亜塩素酸ナトリウム(2.6g, 29mmol)、および、りん酸二水素ナトリウム一水和物(2.6g, 19mmol)の水溶液(22ml)を滴下した後、室温にて90分間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより残渣を得た。得られた残渣に塩化メチレン(50ml)、2-メチルー1-プロペン(150ml)、および、硫酸(1ml)を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1-3/1)にて精製し、無色粉末のtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.38g, 収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.31-7.23 (3H, m), 7.00 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.11-6.03 (1H, m), 5.96-5.88 (1H, m), 5.43 (1H, dd,  $J=17.5, 1.5$  Hz), 5.31 (1H, app d,  $J=17.0$  Hz), 5.28 (1H, app d,  $J=10.0$  Hz), 5.24 (1H, app d,  $J=10.0$  Hz), 5.16 (2H, s), 4.64 (2H, app d,  $J=6.0$  Hz), 4.58 (2H, app d,  $J=5.5$  Hz), 3.73 (2H, s), 1.58 (9H, s).

[0328] (23-7)

参考例(23-6)で得られたtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(790mg, 1.32mmol)のテトラヒドロフラン(8ml)溶液にモルホリン(0.27ml, 3.3mmol)、および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(57mg, 0.049mmol)を順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢

酸エチル＝3/1-0/1)にて精製した後、塩化メチレン-酢酸エチル混合溶媒より結晶化し、無色粉末の標記化合物(323mg, 収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.26 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.32-7.26 (4H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.76 (2H, s), 1.65 (9H, s).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 519 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

- [0329] (参考例24) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(24-1)

文献(Hanessian, S. et al., J. Org. Chem., 2003年, 第68巻, p. 7204-7218)に記載された方法に従って合成した1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンを出発原料に用い、参考例(23-1)、および、参考例(23-2)と同様の方法により、淡黄色固体の(4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(969mg, 収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.16 (5H, m), 6.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.86 (1H, br s), 3.75 (2H, s), 2.28 (3H, s).

- [0330] (24-2)

参考例(23-3)と同様にして、参考例(24-1)で得られた(4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセトニトリル(969mg, 4.35mmol)から、淡黄色油状のアリル (4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(1.19g, 収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.13 (5H, m), 6.86 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.98-5.89 (1H, m), 5.32 (1H, app dd,  $J = 17.2, 1.6$  Hz), 5.24 (1H, app dd,  $J = 10.4, 1.6$  Hz), 4.84 (1H, br s), 4.63 (2H, app d,  $J = 5.6$  Hz), 3.65 (2H, s), 2.25 (3H, s).

- [0331] (24-3)

参考例(24-2)で得られたアリル (4'-ヒドロキシ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(1.20g, 4.3mmol)、および、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メ

タノール(1.84g, 6.0mmol)を出発原料に用い、参考例(13-1)、参考例(13-2)、参考例(21-3)、および、参考例(21-4)と同様の方法により、無色油状のtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(1.26g, 4工程通算収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18-7.13 (3H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.12-6.02 (1H, m), 5.98-5.89 (1H, m), 5.43 (1H, dd,  $J = 16.8, 1.2$  Hz), 5.34-5.23 (3H, m), 5.16 (2H, s), 4.63 (2H, app d,  $J = 5.6$  Hz), 4.58 (2H, app d,  $J = 5.6$  Hz), 3.65 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.58 (9H, s).

[0332] (24-4)

参考例(6-2)と同様にして、参考例(24-3)で得られたtert-ブチル 2-(アリルオキシ)-6-[(4'-[(アリルオキシカルボニル)メチル]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(1.26g, 2.1mmol)から、無色粉末の標記化合物(652mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27, (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26-7.23 (2H, m), 7.20-7.15 (3H, m), 6.95 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.65 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 516 ( $[\text{M}]^+$ ).

[0333] (参考例25) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(25-1)

参考例(13-1)と同様にして、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(3.00g, 9.66mmol)、および、4-ブロモフェノール(2.00g, 11.6mmol)から、1-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.46g, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.

.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.75 (1H, s), 5.46 (2H, s), 5.03 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.47 (6H, s).

[0334] (25-2)

参考例(21-2)、および、参考例(21-3)と同様にして、参考例(25-1)で得られた1-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(17.6g, 56.0mmol)から、6-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-ヒドロキシル-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(12.0g, 2工程通算収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.24 (1H, S), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.38 (2H, s).

[0335] (25-3)

参考例(21-4)、および、参考例(16-5)と同様にして、参考例(25-2)で得られた6-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-ヒドロキシル-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(3.22g, 8.23mmol)から、tert-ブチル 6-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.26g, 2工程通算収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.24 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.30 (2H, s), 1.62 (9H, s).

[0336] (25-4)

参考例(25-3)で得られたtert-ブチル 6-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(10.2g, 22.8mmol)のジメチルスルホキシド溶液(200ml)に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー-1, 3, 2-ジオキサボロラン[ビス(ピナコラート)ジボロン、7.36g, 29.0mmol]、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物(1.00g, 1.36mmol)、および、酢酸カリウム(7.41g, 75.6mmol)を加えた後、70℃にて3.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1-1/1)にて精製し、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(11. 3g, 収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27 (1H, s), 7.77 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.34 (2H, s), 1.33 (9H, s), 1.26 (12H, s).

[0337] (25-5)

メチル (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) アセテート(1. 70g, 8. 66mmol)の塩化メチレン溶液(20ml)に、ピリジン(2. 10ml, 25. 9mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(1. 61ml, 9. 53mmol)、および、4-ジメチルアミノピリジン(30mg, 0. 25mmol)を加え、氷冷下にて10分間攪拌した後、室温にて20分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、メチル (3-メトキシ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル) アセテート(2. 84g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.96 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.62 (2H, s).

[0338] (25-6)

参考例(12-2)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(25-4)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(100mg, 0. 20mmol)、および、参考例(25-5)で得られたメチル (3-メトキシ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル) アセテート(79mg, 0. 24mmol)から、淡黄色粉末の標記化合物(43mg, 収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.78 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.39 (2H,

d, J = 7.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.99–6.96 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 5.34 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.57 (2H, s), 1.55 (9H, s).

MS (ESI) (m/z): 531 ([M-H]<sup>+</sup>).

- [0339] (参考例26) (4' - {[2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ} - 2-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
参考例(16-4)、参考例(16-5)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(12-3)で得られたメチル (2-クロロ-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(150mg, 0.54mmol)および、参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(455mg, 1.0mmol)から、無色の標記化合物(46mg、3工程通算収率15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.28 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32–7.28 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.39 (2H, s), 3.69 (2H, s), 1.65 (9H, s).

MS (FAB) (m/z): 536 ([M]<sup>+</sup>).

- [0340] (参考例27) (4' - {[2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ} - 2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

(27-1)

[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(2.00g, 9.59mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12ml)に、氷冷下にて、四臭化炭素(3.48g, 10.5mmol)、および、トリフェニルホスフィン(2.75g, 10.5mmol)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液にヘキサンを加え不溶物を濾別した。得られた濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1)により精製して、4-(ブロモメチル)-1-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得た。

。得られた4-(ブロモメチル)-1-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンのエタノール-水(3:1, 20ml)混合溶液に、シアン化カリウム(687mg, 10.5mmol)を加え60℃にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1)に付し、粗製の[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリルを得た。得られた粗製物に酢酸(6ml)、および、濃塩酸(6ml)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、粗製の[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸を得た。得られた粗製物にメタノール(12ml)、および、濃硫酸(1.0ml)を加え50℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチルを加えた後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて精製し、メチル[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセテート(1.08g, 2工程通算収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s).

[0341] (27-2)

参考例(27-1)で得られたメチル[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセテート(51mg, 0.20mmol)、および、参考例(25-4)で得られたtert-ブチル2-ヒドロキシ-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(100mg, 0.20mmol)のトルエン(2.00ml)溶液に、リン酸三カリウム(127mg, 0.60mmol)、酢酸パラジウム(8.00mg, 40 $\mu$ mmol)、および、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-PHOS)(16mg, 40 $\mu$ mol)を加えた後、60℃にて6時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽



出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1)に付し、粗製の(tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-2'-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(85mg)を得た。

得られた粗製物(85mg)から参考例(9-10)と同様にして、淡黄色粉末の標記化合物(24mg, 2工程通算収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.27 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.31-7.24 (4H, m), 6.94 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.36 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.62 (9H, s).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 569 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0342] (参考例28) 1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸  
(28-1)

参考例(9-1)で得られたメチル (4-ブロモフェニル)アセテート(5.73g, 25.0 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、0°Cにおいて、水素化ナトリウム(55%油性)(2.40g, 55.0mmol)を加えた後、室温にて10分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1, 2-ジブロモエタン(2.37ml, 27.5mmol)を加えた後、室温にて更に15時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、油状のメチル 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(2.97g, 収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.63 (3H, s), 1.63-1.59 (2H, m), 1.18-1.14 (2H, m).

## [0343] (28-2)

参考例(23-2)と同様にして、参考例(28-1)で得られたメチル 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(2.96g, 11.6mmol)、および、4-(4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(2.55g, 11.6mmol)から、白色粉末のメチル 1-(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(2.49g, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.95 (1H, s), 3.64 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.24-1.20 (2H, m).

## [0344] (28-3)

参考例(9-10)、および、参考例(34-1)と同様にして、参考例(28-2)で得られたメチル 1-(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(2.49g, 9.28mmol)から、白色粉末のアリル 1-(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(2.1g, 2工程収率77%)を得た。

本工程では、参考例(9-10)に相当する加水分解工程を反応温度60℃にて行った。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.41 (4H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.88-5.77 (1H, m), 5.20-5.12 (2H, m), 5.09 (1H, s), 4.57-4.54 (2H, m), 1.67-1.63 (2H, m), 1.27-1.22 (2H, m).

## [0345] (28-4)

参考例(28-3)で得られたアリル 1-(4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(479mg, 1.63mmol)、および、参考例(5-4)で得られた[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(505mg, 1.63mmol)を出発原料に用い、参考例(13-1)、参考例(13-2)、および、参考例(21-3)と同様の方法により、2-(アリルオキシ)-6-{[(4'-{1-[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(175mg, 4工程

通算収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.51–7.45 (3H, m), 7.43 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.11–6.00 (1H, m), 5.87–5.76 (1H, m), 5.45–5.38 (1H, m), 5.30–5.23 (3H, m), 5.19–5.10 (2H, m), 4.61–4.58 (2H, m), 4.56–4.53 (2H, m), 1.66–1.62 (2H, m), 1.25–1.21 (2H, m).

[0346] (28–5)

参考例(28–4)で得られた2-(アリルオキシ)–6-{[(4'–{1–[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}–1, 1'–ビフェニル–4–イル)オキシ]メチル}–3–(トリフルオロメチル)安息香酸(175mg, 0.317mmol)、および、N, N–ジメチルホルムアミド ジtert–ブチル アセタール(0.300ml, 1.27mmol)をトルエン(2ml)に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n–ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製し、tert–ブチル 2-(アリルオキシ)–6-{[(4'–{1–[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}–1, 1'–ビフェニル–4–イル)オキシ]メチル}–3–(トリフルオロメチル)ベンゾエート(122mg, 収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.40–7.36 (3H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.11–6.00 (1H, m), 5.88–5.76 (1H, m), 5.45–5.38 (1H, m), 5.29–5.24 (1H, m), 5.19–5.11 (4H, m), 4.58–4.53 (4H, m), 1.67–1.63 (2H, m), 1.58 (9H, s), 1.26–1.21 (2H, m).

[0347] (28–6)

参考例(17–4)と同様にして、参考例(28–5)で得られたtert–ブチル 2-(アリルオキシ)–6-{[(4'–{1–[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロピル}–1, 1'–ビフェニル–4–イル)オキシ]メチル}–3–(トリフルオロメチル)ベンゾエート(122mg, 0.2mmol)から、淡黄色粉末の標記化合物(63mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.23 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.36 (2H, s), 1.72–1.68 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.33–1.28 (2H, m).

MS (ESI) (m/z): 527 ([M-H]<sup>+</sup>).

[0348] (参考例29) tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([3'-(メチルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

3-ブロモフェニルメチルスルホン(235mg, 1.0mmol)および、参考例(25-4)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(494mg, 1.0mmol)のジオキサン(5.0ml)溶液に、2M-炭酸ナトリウム水溶液(1.0ml)、および、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加物(81mg, 0.1mmol)を加えた後、50℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出(3回)した。有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することにより固体の標記化合物(80mg, 収率15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.44 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.29 (3H, s), 1.56 (9H, s).

MS (ESI) (m/z): 521 ([M-H]<sup>+</sup>).

[0349] (参考例30) (2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

参考例(22-2)で得られた、(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(130mg, 0.237mmol)のメタノール溶液(4ml)にロジウム-アルミナ(Rh5%) (100mg)を加え、水素雰囲気下にて、室温で2日間攪拌した。不溶物をセライトにより濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1)にて精製し、黄色アモルファスの標記化合物(63mg, 収率51%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7

.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 5.36 (2H, s), 3.58 (2H, s), 1.65 (9H, s).

MS (ESI) (m/z): 516 ([M-H]<sup>+</sup>).

[0350] (参考例31) [4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ジメチルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]酢酸

参考例(30)で得られた、(2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸(50mg, 0.096mmol)のアセトニトリル溶液(4ml)に36%ホルマリン水溶液(0.5ml)、酢酸(100  $\mu$ l)、および、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(36mg, 0.59mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1)にて精製し、黄色油状の標記化合物(48mg, 収率92%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.93-6.87 (4H, m), 5.34 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.53 (6H, s), 1.63 (9H, s).

MS (ESI) (m/z): 544 ([M-H]<sup>+</sup>).

[0351] (参考例32) 2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸  
(32-1)

参考例(13-3)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(400mg, 0.77mmol)に、ジメチルスルホキシド(3ml)、パラホルムアルデヒド(純度90%, 300mg)、および、炭酸水素ナトリウム(300mg, 3.57mmol)を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチ

ルで希釈した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-1/3)にて精製し、無色固体のtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-[2-ヒドロキシ-1-(メキシカルボニル)エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(246mg, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.26 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.38 (2H, s), 4.18-4.14 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.26-2.23 (1H, m), 1.65 (9H, s).

[0352] (32-2)

参考例(9-10)と同様にして、参考例(32-1)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(4'-[2-ヒドロキシ-1-(メキシカルボニル)エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエートから、無色固体の2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸(65mg)を得た。

本工程では、テトラヒドロフランに代えて1, 4-ジオキサンを反応溶媒として用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.26 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29-7.26 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.38 (2H, s), 4.21-4.17 (1H, m), 3.97-3.91 (2H, m), 1.65 (9H, s).

ESI(ES-)(m/z): 531 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0353] (参考例33) (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

(33-1)

臭化亜鉛(473mg, 2.1mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、臭化イソプロピ

ルマグネシウム－0.63Mテトラヒドロフラン溶液(3.2ml, 2.0mmol)を氷冷下で滴下した。15分間攪拌した後、反応液を－78℃に冷却した。3－ブロモ－4－メトキシベンジルシアニド(226mg, 1.0mmol)、および、[1,1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)－ジクロロメタン付加物(32mg, 0.04mmol)を－78℃で加えた後、反応液を室温に昇温し、更に5時間攪拌した。反応液に1N－塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n－ヘキサン/酢酸エチル=8/1－6/1)に付し、粗製の(3－イソプロピル－4－メトキシフェニル)アセトニトリル(158mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12–7.11 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.34–3.27 (1H, m), 1.21 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz).

[0354] (33－2)

参考例(15－4)と同様にして、参考例(33－1)で得られた(3－イソプロピル－4－メトキシフェニル)アセトニトリルの粗精製物(158mg)から、粗製のメチル (4－ヒドロキシ－3－イソプロピルフェニル)アセテート(163mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.64 (1H, br s), 3.69 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.21–3.15 (1H, m), 1.25 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz).

[0355] (33－3)

参考例(25－5)、参考例(9－2)、および、参考例(15－4)と同様にして、参考例(33－2)で得られた粗製のメチル (4－ヒドロキシ－3－イソプロピルフェニル)アセテート(163mg)から、粗製のメチル (4'－ヒドロキシ－2－イソプロピル－1, 1'－ビフェニル－4－イル)アセテート(147mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26–7.12 (5H, m), 6.87–6.82 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.67(2H, s), 3.09–3.02 (1H, m), 1.15 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz).

[0356] (33－4)

参考例(16-4)、および、参考例(21-2)と同様にして、参考例(33-3)で得られたメチル (4'-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテートの粗精製物(147mg)、および、参考例(15-5)で得られた2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル メタンスルホネート(252mg, 0.65mmol)から、粗製のメチル (4'-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-イソプロピル-1-1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(169mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.66 (1H, s), 10.39 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26-7.23 (3H, m), 7.12-7.10 (3H, m), 7.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.37 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.05-3.02 (1H, m), 1.16 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz).

[0357] (33-5)

参考例(21-3)、参考例(21-4)、および、参考例(16-5)と同様にして、参考例(33-4)で得られたメチル (4'-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-イソプロピル-1-1''-ビフェニル-4-イル)アセテートの粗精製物(169mg)から、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(2'-イソプロピル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(91mg, 0.16mmol)を得た。

上記参考例(16-5)と同様の工程において、化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに引き続き、高速液体クロマトグラフィー(カラム: ジーエルサイエンス、イナートシルODS-3; 溶離液: アセトニトリル: 水 = 93/7-98/2)を用いて行った。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.26 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.32-7.26 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.12 (2H, br s), 6.94 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.09-3.04 (1H, m), 1.65 (9H, s), 1.15 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz).

[0358] (33-6)

参考例(9-10)と同様にして、参考例(33-5)で得られたtert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-[(2'-イソプロピル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビ



フェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(91mg, 0.16mmol)から、無色固体の標記化合物(84g, 収率94%)を得た。

本工程では、テトラヒドロフランに代えて1,4-ジオキサンを反応溶媒として用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.23 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.25-7.24 (1H, m), 7.19 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (2H, br s), 6.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.36 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.07-3.04 (1H, m), 1.65 (9H, s), 1.15 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz).

ESI(ES $^-$ )(m/z): 543 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0359] (参考例34) 4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸  
(34-1)

4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(820mg, 3.82mmol)のベンゼン(5ml)溶液に、アリルアルコール(10ml)、および、濃硫酸(5ml)を順次加えた後、70℃にて5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1-3/1)にて精製し、灰白色固体のアリル 4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(582mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.10-5.99 (1H, m), 5.44-5.20 (1H, m), 5.31-5.26 (1H, m), 5.01 (1H, s), 4.83 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz).

[0360] (34-2)

参考例(34-1)で得られたアリル 4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート(190mg, 0.75mmol)、および、参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(400mg, 0.88mmol)から、参考例(16-4)、参考例(16-5)、および、参考例(6-2)と同様にして、無色粉末の標記化合物(293mg, 3工

程通算収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.9 (1H, br s), 11.4 (1H, br s), 7.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.39 (2H, s), 1.57 (9H, s).

MS (FAB+) ( $m/z$ ): 489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0361] (参考例35)

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ホルミル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

(35-1)

参考例(19-1)、参考例(25-5)、および、参考例(15-3)と同様にして、メチル 4-ヒドロキシフェニルアセテート(15.6g, 110mmol)から、メチル (2-ホルミル-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(6.32g, 3工程通算収率21%)を得た。

本工程では、参考例(19-1)に相当する反応において、反応時間を12時間とした。また、参考例(15-3)に相当する反応において、ほう酸エステル試薬として4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.55 (1H, app d,  $J = 7.8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 3.75-3.71 (5H, m).

[0362] (35-2)

参考例(21-5)で得られたtert-ブチル 6-(ブロモメチル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(3.60g, 8.56mmol)、および、参考例(35-1)で得られたメチル (2-ホルミル-4'-ヒドロキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)アセテート(2.10g, 7.78mmol)のアセトン溶液(50ml)に、氷冷下にて、炭酸カリウム(1.61g, 11.7mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-70/30)にて精製し、無色油状のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-ホルミル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(3.06g, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.93 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.27 (2H, s), 3.75-3.70 (5H, m), 1.58 (9H, s), 1.54 (9H, s).

[0363] (35-3)

参考例(16-5)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(35-2)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-ホルミル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(88mg, 0.14mmol)から、白色粉末の標記化合物(28mg、2工程通算収率38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.23 (1H, s), 9.94 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.38 (2H, s), 3.76 (2H, s), 1.65 (9H, s).

ESI(ES-)(m/z): 529 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0364] (参考例36)

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

参考例(5-4)、参考例(16-5)、および、参考例(9-10)と同様にして、参考例(35-2)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-ホルミル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(200mg, 0.371mmol)から、白色粉末の標記化合物(62mg、3工程通算収率31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.22 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.44 (1H, s), 7.30–7.18 (5H, m), 6.93 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.35 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.70 (2H, s), 1.64 (9H, s),

ESI(ES $^-$ )( $m/z$ ): 531 ( $[\text{M-H}]^+$ ).

[0365] (参考例37)

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
(37-1)

参考例(35-2)で得られたtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-ホルミル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(198mg, 0.307mmol)のエタノール溶液(4ml)に、ピリジン(49  $\mu\text{l}$ , 0.62mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(42mg, 0.62mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)に付し、粗製のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(170mg)を得た。

得られた粗製のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(170mg)のジクロロメタン溶液(4ml)にトリエチルアミン(71  $\mu\text{l}$ , 0.51mmol)、および、メタンスルホンクロリド(23  $\mu\text{l}$ , 0.31mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール溶液(4ml)にトリエチルアミン(71  $\mu\text{l}$ , 0.51mmol)を加え、14時間加熱還流した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマ

トグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)に付し、粗製のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-シアノ-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(125mg)を得た。

得られた粗製のtert-ブチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-6-[(2'-シアノ-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(125mg)の1, 4-ジオキサン溶液(4ml)にピロリジン(33  $\mu$ l, 0.39mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製し、tert-ブチル 6-[(2'-シアノ-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(100mg, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.30 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.40 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.70 (2H, s), 1.65 (9H, s).

[0366] (37-2)

参考例(9-10)と同様にして、参考例(37-1)で得られたtert-ブチル 6-[(2'-シアノ-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル}オキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(100mg, 0.184mmol)から、白色アモルファスの標記化合物(80mg, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.29 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.40 (2H, s), 3.74 (2H, s), 1.65 (9H, s).

MS (FAB) ( $m/z$ ): 528 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0367] (製剤例1)ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の参考例1の化合物(100mg)、ラクトース(150mg)、セルロース(50mg)およびステアリン酸マグネシウム(6mg)を充填して、ハードカプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

(製剤例2)ソフトカプセル剤

大豆油、オリーブ油のような消化性油状物、および、参考例2の化合物の混合物を、100mgの活性成分を含有するように、ゼラチン中に注入して、ソフトカプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

[0368] (製剤例3)錠剤

参考例3の化合物(100mg)、コロイド性二酸化珪素(0.2mg)、ステアリン酸マグネシウム(5mg)、微結晶性セルロース(275mg)、デンプン(11mg)およびラクトース(98.8mg)を用いて、常法に従って、錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じて、コーティングを施すことができる。

(製剤例4)懸濁剤

懸濁剤5ml中に、微粉化した参考例4の化合物(100mg)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(100mg)、安息香酸ナトリウム(5mg)、ソルビトール溶液(日本薬局方、1.0g)、およびバニリン(0.025ml)を含有するように、懸濁剤を製造する。

(製剤例5)クリーム

ホワイテペトロラトム(40重量%)、微結晶性ワックス(3重量%)、ラノリン(10重量%)、ソルビタンモノラウレート(5重量%)、0.3%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート(0.3重量%)、および水(41.7重量%)からなる5gのクリーム中に、微粉化した参考例5の化合物(100mg)を混入することにより、クリームを製造する。

産業上の利用可能性

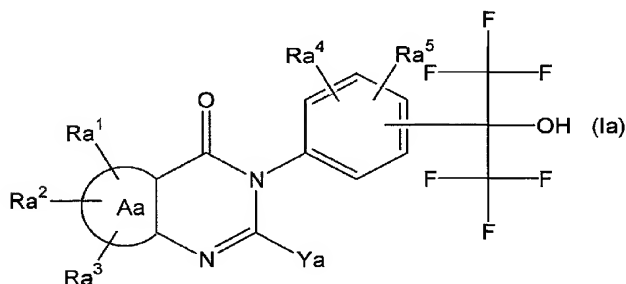
[0369] 本発明の医薬は組織因子の産生抑制作用を有しており、温血動物の生体内において血栓形成性を低下させる作用を有している。従って、本発明の医薬は、血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、又はステント留置後の血管再狭窄の治療及び／又は予防、あるいは、血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞

、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のために有用である。

## 請求の範囲

- [1] 組織因子の産生抑制作用を有する医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬。
- [2] 血栓形成性の低下作用を有する請求項1に記載の医薬。
- [3] 血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、及びステント留置後の血管再狭窄からなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬。
- [4] 血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防のための医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬。
- [5] 血液凝固性疾患の治療及び／又は予防のための医薬であって、LXRリガンドを有効成分として含む医薬。
- [6] LXRリガンドが、LXRアゴニスト又はLXRアンタゴニストである請求項1から5のいずれか1項に記載の医薬。
- [7] LXRリガンドがLXRアゴニストである請求項1から5のいずれか1項に記載の医薬。
- [8] LXRリガンドが、一般式(Ia)

[化1]



[式中、 $Ra^1$ 、 $Ra^2$ 及び $Ra^3$ は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチ



ルアミノ基、又は、 $Ra^1$ 及び $Ra^2$ が一緒となってメチレンジオキシ基を示し；

$Ra^4$ 及び $Ra^5$ は、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、又は、メトキシ基を示し；

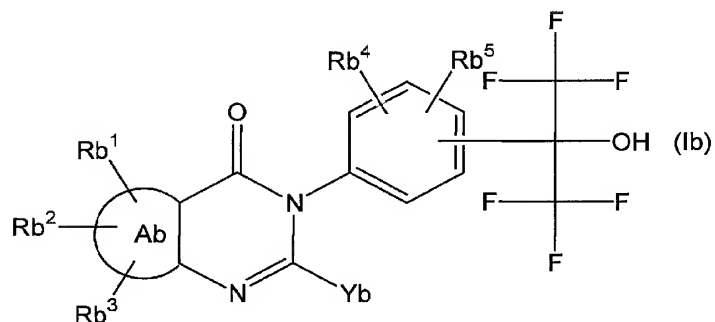
$Ya$ は、ベンジル基、置換されたベンジル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、チエニルメチル基、置換されたチエニルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、ピリジルメチル基、又は、置換されたピリジルメチル基(当該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)を示し；

$Aa$ は、フェニル基を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[9] LXRリガンドが、一般式(Ib)

[化2]



[式中、 $Ab$ は、フェニル基を示し；

$Rb^1$ は、5乃至7員ヘテロシクリル基、又は、式 $-O-Rb^{1a}$ [式中、 $Rb^{1a}$ は、置換された $C_1-C_6$ アルキル基(当該置換基は、同一又は異なり、水酸基、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基から成る群より選択される1乃至2個の基である)で表される基を示し；

$Rb^2$ は、水素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、アミノ基、フルオロ基、又は、クロロ基を示し；

$Rb^3$ は、水素原子を示し；

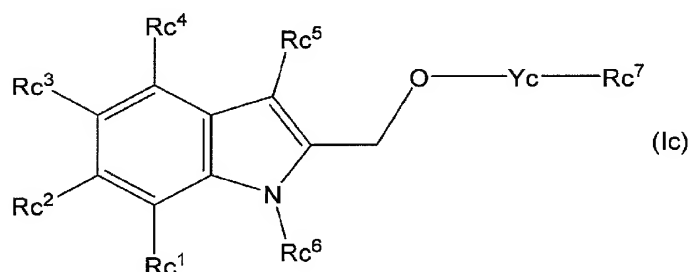
Rb<sup>4</sup>及びRb<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、メキシ基、フルオロ基、又は、クロロ基を示し；

Ybは、ベンジル基、置換されたベンジル基(当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、チエニルメチル基、置換されたチエニルメチル基(当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)、ピリジルメチル基、又は、置換されたピリジルメチル基(当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基及びハロゲノ基からなる群より選択される1個の基である)を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[10] LXRリガンドが、一般式(Ic)

[化3]



[式中、Rc<sup>1</sup>、Rc<sup>2</sup>、Rc<sup>3</sup>、および、Rc<sup>4</sup>は、同一または異なり、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロメキシ基、クロロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基を示し；

Rc<sup>5</sup>は、水素原子を示し；

Rc<sup>6</sup>は、式-CORc<sup>8</sup>[式中、Rc<sup>8</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、または、ハロゲノC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ基(当該ハロゲノC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ基は、1乃至5個のフルオロもしくはクロロ基で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し；

Rc<sup>7</sup>は、式-N(Rc<sup>10</sup>)ZcRc<sup>11</sup>を有する基

[式中、Rc<sup>10</sup>は、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基を示し、

Rc<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基、置換C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基(当該置換基は、置換基群 α cより選択される1個の基である)、シクロプロピル–(C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>アルキル)基、C<sub>3</sub>–C<sub>4</sub>シクロアルキル基、または、C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>アルケニル基を示し、

Zcは、式–CO–、–CS–もしくは–SO<sub>2</sub>–を有する基を示す。]を示し、

Ycは、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群 β cより選択される1個の基である)、ピリジル基、または、置換ピリジル基(当該置換基は、置換基群 β cより選択される1個の基である)を示し、

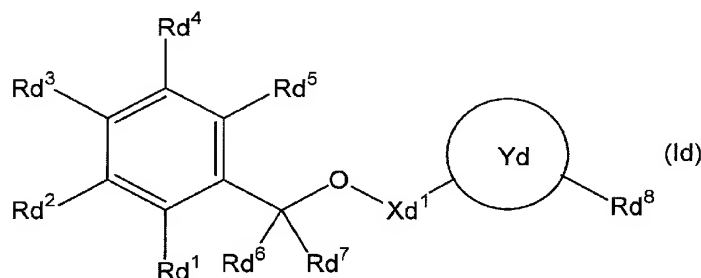
置換基群 α cは、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、フルオロメキシ基、クロロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、フェニルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示し、

置換基群 β cは、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基、ハロゲノC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基(当該ハロゲノC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基は、1乃至5個のフルオロ、クロロもしくはブロモ基で置換されたC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル基を示す)、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、クロロ基、および、ブロモ基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[11] LXRリガンドが、一般式(Id)

[化4]



[式中、Rd<sup>1</sup>は、式–CORd<sup>9</sup>[式中、Rd<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基またはハロゲノC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ基(当該ハロゲノC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換されたC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し、

$Rd^2$ は、水素原子、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、フルオロ基、または、クロロ基を示し；

$Rd^3$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基、 $C_2-C_4$ アルケニル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、フルオロ基、または、クロロ基を示し；

$Rd^4$ および $Rd^5$ は、水素原子を示し；

$Rd^6$ および $Rd^7$ は、水素原子を示し；

$Rd^8$ は、式 $-N(Rd^{10})ZdRd^{11}$

[式中、 $Rd^{10}$ は、メチル基、エチル基、1-プロピル基、または、2-プロピル基を示し、

$Rd^{11}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、置換 $C_1-C_4$ アルキル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha$  dより選択される1個の基である)、( $C_3-C_4$ シクロアルキル)メチル基、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基、または、ビニル基を示し、

$Zd$ は、式 $-CO-$ 、 $-CS-$ もしくは $-SO_2-$ を有する基を示す。]を有する基を示し；

$Xd^1$ は、単結合を示し；

$Yd$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群 $\beta$  dより選択される1個の基である)、または、ピリジル基を示し；

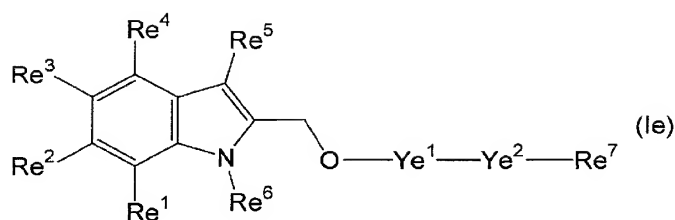
置換基群 $\alpha$  dは、メトキシ基、メチルチオ基、メチルアミノ基、および、ジメチルアミノ基からなる群を示し；

置換基群 $\beta$  dは、メトキシ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[12] LXRリガンドが、一般式(Ie)

[化5]



[式中、 $\text{Re}^1$ 、 $\text{Re}^2$ 、 $\text{Re}^3$ 、および、 $\text{Re}^4$ は、同一または異なり、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、メキシ基、エトキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基を示し；

$\text{Re}^5$ は、水素原子を示し；

$\text{Re}^6$ は、式 $-\text{C}(\text{O})\text{Re}^8$ [式中、 $\text{Re}^8$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ基、または、ハロゲン $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基(当該ハロゲン $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のフルオロもしくはクロロ基で置換された $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を示す)を示す。]を有する基を示し；

$\text{Re}^7$ は、式 $-\text{Xe}^2\text{Re}^{10}$

[式中、 $\text{Re}^{10}$ は、式 $-\text{C}(\text{O})\text{Re}^{11}$ (式中、 $\text{Re}^{11}$ は、ヒドロキシル基、メキシ基、または、エトキシ基を示す)を有する基、または、

式 $-\text{SO}_2\text{Re}^{12}$ (式中、 $\text{Re}^{12}$ は、メチル基またはエチル基を示す)を有する基を示し、

$\text{Xe}^2$ は、単結合、メチレン基、または、置換メチレン基(当該置換基は、2個のフルオロ基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成してもよい)を示す。]を有する基を示し；

$\text{Ye}^1$ は、フェニル基を示し；

$\text{Ye}^2$ は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\alpha e$ より選択される1乃至2個の基である)、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、置換チエニル基、置換チアゾリル基もしくは置換ピリジル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\alpha e$ より選択される1乃至2個の基である)を示し；

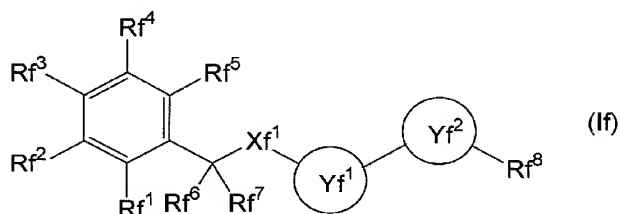
置換基群 $\alpha e$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、 $\text{C}_2-\text{C}_4$ アルケニル基、 $\text{C}_2-\text{C}_4$ アルキニル基、 $\text{C}_3-\text{C}_4$ シクロアルキル基、ヒドロキシル基、メキシ基、エトキシ基、メタンスルホニル基、

エタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[13] LXRリガンドが、一般式 (If)

[化6]



[式中、 $Rf^1$ は、式 $-CORf^9$  [式中、 $Rf^9$ は、 $C_1-C_{10}$ アルキル基、 $C_1-C_{10}$ アルコキシ基、ハロゲノ $C_1-C_{10}$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $C_1-C_{10}$ アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_{10}$ アルコキシ基を示す)、フェニル-( $C_1-C_{10}$ アルコキシ)基、 $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_{10}$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基を示し;

$Rf^2$ は、水素原子、ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は同一または異なる)、または、ハロゲノ基を示し;

$Rf^3$ は、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、ハロゲノ $C_1-C_6$ アルキル基(当該ハロゲノ $C_1-C_6$ アルキル基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基を示す)、( $C_1-C_4$ アルコキシ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、( $C_1-C_4$ アルキルチオ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、( $C_1-C_4$ アルキルスルフィニル)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、( $C_1-C_4$ アルキルスルホニル)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、( $C_1-C_4$ アルキルアミノ)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、[

ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノ]-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基(当該アルキル基は同一または異なる)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、ハロゲンC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基(当該ハロゲンC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲン基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基を示す)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、または、ハロゲン基を示し;

$\text{Rf}^4$ および $\text{Rf}^5$ は、同一または異なり、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基(当該ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基を示す)、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル基、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基(当該ハロゲノ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を示す)、または、ハロゲノ基を示し；

Rf<sup>6</sup>およびRf<sup>7</sup>は、同一または異なり、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基を示し;

Rf<sup>8</sup>は、式-Xf<sup>2</sup>Rf<sup>10</sup>

[式中、 $Rf^{I0}$ は、式-COR $f^{I1}$ [式中、 $Rf^{I1}$ は、ヒドロキシル基、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基、( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)オキシ基、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルオキシ基、アミノ基、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノ基、[( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)]アミノ基、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなつて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ[( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)]アミノ基、ジ( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)アミノ基、N-[( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)]-N-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ基、N-( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)-N-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ基、N-[( $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル)

ル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)]−N−(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、または、ヒドロキシル(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式−SO<sub>2</sub>Rf<sup>12</sup>[式中、Rf<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル基、(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)基、C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル基、アミノ基、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキルアミノ基、[(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)]アミノ基、C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ[(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)]アミノ基、ジ(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)アミノ基、N−[(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)]−N−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)アミノ基、N−(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−N−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)アミノ基、または、N−[(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)]−N−(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式−N(Rf<sup>13</sup>)CORf<sup>14</sup>[式中、Rf<sup>13</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル基、(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)基、または、C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル基を示し、Rf<sup>14</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル基、(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)基、または、C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル基を示す]を有する基、

式−N(Rf<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Rf<sup>15</sup>[式中、Rf<sup>13</sup>は、上記と同意義を示し、Rf<sup>15</sup>は、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル基、(C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル)−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub> アルキル)基、または、C<sub>3</sub>−C<sub>8</sub> シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール−5−イル基を示し、

Xf<sup>2</sup>は、単結合、C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub> アルキレン基、または、置換C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub> アルキレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群γより選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す]を有する基を示し、

Xf<sup>1</sup>は、式−NH−、−NRf<sup>16</sup>−(式中、Rf<sup>16</sup>は、C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub> アルキル基を示す)、−O−、−S−、−SO−、または、−SO<sub>2</sub>−を有する基を示し、

Yf<sup>1</sup>は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群αより選択される1乃至3個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、または



、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha$  fより選択される1乃至3個の基である)を示し;

$Yf^2$ は、6乃至10員アリール基、置換6乃至10員アリール基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  fより選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和環状炭化水素基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和環状炭化水素基におけるベンゼン環部分に結合する)、置換9乃至10員不飽和環状炭化水素基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和環状炭化水素基におけるベンゼン環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  fより選択される1乃至3個の基である)、5乃至10員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5乃至10員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  fより選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合する)、または、置換9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta$  fより選択される1乃至3個の基である)を示し;

置換基群  $\alpha$  fは、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_4$ アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基を示す)、ヒドロキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、および、ハロゲン基からなる群を示し;

置換基群  $\beta$  fは、 $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ アルキル)基、カルボキシ( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルコキシ)カルボニル-( $C_1-C_6$ アルキル)基、ハロゲン $C_1-C_6$ アルキル基(当該ハロゲン $C_1-C_6$ アルキル基は、1乃至7個のハロゲン基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基を示す)、( $C_3-C_8$ シクロアルキル)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、 $C_2-C_7$ アルケニル基、 $C_2-C_7$ アルキニル基、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン $C_1-C_6$ アルコキシ基(当該ハロゲン $C_1-C_6$ アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲン基で置換された $C_1-C_6$ アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $C_3-C_8$ シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる

群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ基、 $N-(C_3-C_8$ シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、( $C_1-C_6$ アルキル)カルボニルアミノ基、( $C_3-C_8$ シクロアルキル)カルボニルアミノ基、 $N-[(C_1-C_6$ アルキル)カルボニル]- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、 $N-[(C_3-C_8$ シクロアルキル)カルボニル]- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $N-(C_1-C_6$ アルキルスルホニル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、 $N-(C_1-C_6$ アルキルスルホニル)- $N-(C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ基、ホルミル基、( $C_1-C_6$ アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、( $C_1-C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、( $C_1-C_6$ アルキルアミノ)カルボニル基、( $C_3-C_8$ シクロアルキルアミノ)カルボニル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、 $N-(C_3-C_8$ シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、および、ハロゲン基からなる群を示し;

置換基群  $\gamma$  は、 $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルコキシ)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、メルカプト( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルキルチオ)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルキルスルホニル)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、アミノ( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_1-C_6$ アルキルアミノ)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、( $C_3-C_8$ シクロアルキルアミノ)-( $C_1-C_6$ アルキル)基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ-( $C_1-C_6$ アルキル)基(当該アルキル基は、同一または異なり、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ部分の2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ-( $C_1-C_6$ アルキル)基、 $[N-(C_3-C_8$ シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ]-( $C_1-C_6$ アルキル)基、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_3-C_8$ シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_3-C_8$ シクロアルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_3-C_8$ シク

ロアルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニル基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、 $C_3-C_8$  シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ジ( $C_3-C_8$  シクロアルキル)アミノ基、 $N-(C_3-C_8$  シクロアルキル)- $N-(C_1-C_6$  アルキル)アミノ基、および、ハロゲノ基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

[14] 一般式 (If) において、

$Rf^1$ が、式  $-CORf^{9a}$  [式中、 $Rf^{9a}$ は、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_8$  アルコキシ基、ハロゲノ  $C_1-C_6$  アルコキシ基(当該ハロゲノ  $C_1-C_6$  アルコキシ基は、1乃至7個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_6$  アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基であり；

$Rf^2$ が、水素原子、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、ヒドロキシル基、フルオロ基、または、クロロ基であり；

$Rf^3$ が、水素原子、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、 $C_2-C_4$  アルキニル基、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基(当該ハロゲノ  $C_1-C_4$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲノ基で置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ基を示す)、 $C_1-C_4$  アルキルチオ基、 $C_1-C_4$  アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_4$  アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1-C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$  アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の

原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、同一または異なり、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、同一または異なり、水素原子またはメチル基であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2a}Rf^{10a}$

[式中、 $Rf^{10a}$ は、式 $-CORf^{11a}$ [式中、 $Rf^{11a}$ は、ヒドロキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)オキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、[( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)]アミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなつて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ヒドロキシルアミノ基、または、ヒドロキシル( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基を示す]を有する基、

式 $-SO_2Rf^{12a}$ [式中、 $Rf^{12a}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ基、[( $C_3-C_6$ シクロアルキル)-( $C_1-C_4$ アルキル)]アミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、または、ジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなつて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)を示す]を有する基、

式 $-N(Rf^{13a})CORf^{14a}$ [式中、 $Rf^{13a}$ は、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_5$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基、または、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基を示し、 $Rf^{14a}$ は、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_5$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基、または、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基を示す]を有する基、

式 $-N(Rf^{13a})SO_2Rf^{15a}$ [式中、 $Rf^{13a}$ は、上記と同意義を示し、 $Rf^{15a}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、( $C_3-C_5$ シクロアルキル)-( $C_1-C_2$ アルキル)基、または、 $C_3-C_5$ シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール-5-イル基を示し、

$Xf^{2a}$ は、単結合、 $C_1-C_2$ アルキレン基、または、置換 $C_1-C_2$ アルキレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\gamma f1$ より選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す。]を有する基であり;

$Xf^1$ が、式-NH-、-O-または-S-を有する基であり;

$Yf^1$ が、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha f1$ より選択される1乃至2個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、ピリダジニル基を示す)、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、ピリダジニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\alpha f1$ より選択される1乃至2個の基である)であり;

$Yf^2$ が、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$ より選択される1乃至3個の基である)、インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基におけるベンゼン環部分に結合する)、置換インダニル基もしくは置換テトラヒドロナフチル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該インダニル基もしくはテトラヒドロナフチル基におけるベンゼン環部分に結合し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$ より選択される1乃至3個の基である)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、ピリミジニル基を示す)、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、または、ピリミジニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群  $\beta f1$ より選択される1乃至3個の基である)、9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、 $Yf^1$ は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合し、当該不飽和ヘテロシクリル基は、インドリル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロキノリル基、または、クロマニル基を示す)、または、

置換9乃至10員不飽和ヘテロシクリル基(ただし、Yf<sup>1</sup>は、当該不飽和ヘテロシクリル基における芳香環部分に結合し、当該不飽和ヘテロシクリル基は、インドリニル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロキノリル基、または、クロマニル基を示し、当該置換基は、同一または異なり、置換基群βf1より選択される1乃至3個の基である)であり;

置換基群αf1は、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群βf1は、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基、カルボキシ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニル—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基、ハロゲンC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基(当該ハロゲンC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基を示す)、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル)—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)基、C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>アルキニル基、C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ基、ハロゲンC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ基(当該ハロゲンC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ基を示す)、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、ホルミルアミノ基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)カルボニルアミノ基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル)カルボニルアミノ基、N—[(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)カルボニル]—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、N—[(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル)カルボニル]—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルスルホニル)—N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、ホルミル基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)カルボニル基、カルボキシル基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なり、2つの当該アルキル基が当該アミノ基の窒素原子と一緒にとなって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有す

る5乃至7員飽和ヘテロシクリル基を形成してもよい)、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、クロロ基、および、ブロモ基からなる群であり;

置換基群  $\gamma$  fl は、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、シクロプロピルアミノメチル基、シクロプロピルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基、ジシクロプロピルアミノメチル基、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、シクロプロピルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である]

である請求項13に記載の医薬。

[15] 一般式 (If) において、

$Rf^1$  が、式  $-CORf^{9b}$  [式中、 $Rf^{9b}$  は、 $C_1-C_6$  アルコキシ基またはハロゲン  $C_1-C_4$  アルコキシ基 (当該ハロゲン  $C_1-C_4$  アルコキシ基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ基を示す) を示す] を有する基であり;

$Rf^2$  が、水素原子またはヒドロキシル基であり;

$Rf^3$  が、水素原子、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲン  $C_1-C_4$  アルキル基 (当該ハロゲン  $C_1-C_4$  アルキル基は、1乃至5個のハロゲン基で置換された  $C_1-C_4$  アルキル基を示す)、 $C_3-C_5$  シクロアルキル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、フルオロ基、または、クロロ基であり;

$Rf^4$  および  $Rf^5$  が、同一または異なり、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、フルオロ基、クロロ基、または、ブロモ基であり;

$Rf^6$  および  $Rf^7$  が、同一または異なり、水素原子またはメチル基であり;

$Rf^8$  が、式  $-Xf^{2b}Rf^{10b}$

[式中、 $Rf^{10b}$  は、式  $-CORf^{11b}$  [式中、 $Rf^{11b}$  は、ヒドロキシル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、( $C_3-C_5$  シクロアルキル)-( $C_1-C_2$  アルキル)オキシ基、 $C_3-C_5$  シクロアルキルオキシ

基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、または、ヒドロキシルアミノ基を示す]を有する基、

式 $-\text{SO}_2\text{Rf}^{12b}$ [式中、 $\text{Rf}^{12b}$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、 $(\text{C}_3-\text{C}_5$ シクロアルキル)- $(\text{C}_1-\text{C}_2$ アルキル)基、または、 $\text{C}_3-\text{C}_5$ シクロアルキル基を示す]を有する基、または、テトラゾール-5-イル基を示し、

$\text{Xf}^{2b}$ は、単結合、メチレン基、エチレン基、または、置換メチレン基もしくは置換エチレン基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\gamma f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該2個の置換基が一緒となってエチレン基もしくはトリメチレン基を形成してもよい)を示す]を有する基であり；

$\text{Xf}^1$ が、式 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を有する基であり；

$\text{Yf}^1$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f$ 2より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、チエニル基(当該チエニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位である)、置換チエニル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f2$ より選択される1個の基であり、当該チエニル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位である)、ピリジル基(当該ピリジル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位、または、3および6位である)、または、置換ピリジル基(当該置換基は、置換基群 $\alpha f2$ より選択される1個の基であり、当該ピリジル基に結合する $\text{Xf}^1$ および $\text{Yf}^2$ の置換位置は、2および5位、または、3および6位である)であり；

$\text{Yf}^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該フェニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、1および3位、または、1および4位である)、チエニル基(当該チエニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、2および5位である)、置換チエニル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該チエニル基に結合する $\text{Yf}^1$ および $\text{Rf}^8$ の置換位置は、2および5位



である)、チアゾリル基(当該チアゾリル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、置換チアゾリル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該チアゾリル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、ピリジル基(当該ピリジル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)、または、置換ピリジル基(当該置換基は、同一または異なり、置換基群 $\beta f2$ より選択される1乃至2個の基であり、当該ピリジル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、2および5位である)であり;

置換基群 $\alpha f2$ は、メチル基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群 $\beta f2$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、 $C_2-C_4$ アルケニル基、 $C_2-C_4$ アルキニル基、 $C_3-C_4$ シクロアルキル基、ヒドロキシシル基、メキシ基、エトキシ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群であり;

置換基群 $\gamma f2$ は、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、メキシメチル基、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、(N-メチル-N-エチルアミノ)メチル基、メキシ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である]

である請求項13に記載の医薬。

[16] 一般式(If)において、

$Rf^1$ が、式-COR $f^{9c}$ (式中、 $Rf^{9c}$ は、 $C_3-C_5$ アルコキシ基を示す)を有する基であり;

$Rf^2$ が、ヒドロキシシル基であり;

$Rf^3$ が、メチル基、エチル基、2-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、シクロプロピル基、または、ビニル基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、水素原子であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、水素原子であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2c}Rf^{10c}$

[式中、 $Rf^{10c}$ は、式 $-CORf^{11c}$ (式中、 $Rf^{11c}$ は、ヒドロキシル基またはメキシ基を示す)を有する基、または、

式 $-SO_2Rf^{12c}$ (式中、 $Rf^{12c}$ は、メチル基を示す)を有する基を示し、

$Xf^{2c}$ は、単結合、メチレン基、または、置換メチレン基(当該置換基は、1個のヒドロキシメチル基であるか、または、2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成する)を示す。]を有する基であり;

$Xf^1$ が、式 $-O-$ を有する基であり;

$Yf^1$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Xf^1$ および $Yf^2$ の置換位置は、1および4位である)であり;

$Yf^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、または、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ 、 $Rf^8$ および置換基群  $\beta f3$ より選択される基の置換位置は、それぞれ、1、3および2位である)であり;

置換基群  $\beta f3$ は、メチル基、エチル基、2-プロピル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、メキシ基、メタンスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群である]

である請求項13に記載の医薬。

[17] 一般式(If)において、

$Rf^1$ が、式 $-CORf^{9d}$ (式中、 $Rf^{9d}$ は、2-メチル-2-プロポキシ基を示す)を有する基であり;

$Rf^2$ が、ヒドロキシル基であり;

$Rf^3$ が、トリフルオロメチル基であり;

$Rf^4$ および $Rf^5$ が、水素原子であり;

$Rf^6$ および $Rf^7$ が、水素原子であり;

$Rf^8$ が、式 $-Xf^{2d}Rf^{10d}$

[式中、 $Rf^{10d}$ は、式 $-CORf^{11d}$ (式中、 $Rf^{11d}$ は、ヒドロキシル基を示す)を有する基を示し、

$Xf^{2d}$ は、メチレン基、または、置換メチレン基(当該2個の置換基が一緒となってエチレン基を形成する)を示す。]を有する基であり;

$Xf^1$ が、式 $-O-$ を有する基であり;

$Yf^1$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Xf^1$ および $Yf^2$ の置換位置は、1および4位である)であり;

$Y^2$ が、フェニル基(当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ および $Rf^8$ の置換位置は、1および4位である)、または、置換フェニル基(当該置換基は、置換基群  $\beta f3$ より選択される1個の基であり、当該フェニル基に結合する $Yf^1$ 、 $Rf^8$ および置換基群  $\beta f3$ より選択される基の置換位置は、それぞれ、1、3および2位である)である]

である請求項13に記載の医薬。

[18] LXRリガンドが、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、

2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

tert-ブチル 6-[(2'-エチル-4'-[(メトキシカルボニル)メチル]-1, 1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]メチル]-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-エチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ホルミル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、および、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

からなる群より選択される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルであ

る請求項13に記載の医薬。

[19] LXRリガンドが、

N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-{4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、

3-クロロ-4-(3-(2-プロピル-3-トリフルオロメチル-6-ベンズ-[4, 5]-イソオキサゾールオキシ)プロピルチオ)フェニル酢酸、

2-(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2, 2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}-フェニル)酢酸、

2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、

2-ベンジル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、

2-ベンジル-6-(2-ピリジル)-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、

6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-メチルベンジル)-3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、

2-ベンジル-6-フルオロ-3-{3-メトキシ-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-7-(4-モルホリニル)-4(3H)-キナゾリノン、

3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-ピリジルメチル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4(3H)-キナゾリノン、

N, N-ジメチル-3 $\beta$ -ヒドロキシコレナミド、

6-クロロ-7-メトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-2-(3-チエニルメチル)-4(3H)-キナゾリノン、

2-(3-フルオロベンジル)-6, 7-ジメトキシ-3-{2-メチル-5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、

リフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-4(3H)-  
 キナゾリノン、  
 tert-ブチル 2-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-6-フルオ  
 ロ-1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボノチオイル)(メチル)アミノ]フェノキ  
 シ}メチル)-4,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルカルボニル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチ  
 ル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([4-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ  
 ]メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 tert-ブチル 6-({4-[アセチル(メチル)アミノ]フェノキシ}メチル)-3-エチル  
 -2-ヒドロキシベンゾエート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルアセチル)(メチル)アミノ]フェノキシ]メチル  
 )-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イ  
 ル]メトキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イ  
 ル]メトキシ}-3-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 [5-(4-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2  
 -イル]メトキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-2-イ  
 ル]メトキシ}-2-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-3-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)酢酸、  
1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
[5-(4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-チエニル]酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
1-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸、  
tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-({[3'-(メチルスルホニル)-1, 1'-ビフェニル

-4-イル]オキシ}メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート、  
 (2-アミノ-4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフル  
 オロメチル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 [4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-(ジメチルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]酢酸、  
 2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチ  
 ル)ベンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベ  
 ンジル]オキシ}-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-ホルミル-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、又  
 は、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸  
 である請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

- [20] LXRリガンドが、
- 2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ  
 -1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 2-ベンジル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-[4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒ  
 ドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-4(3H)-キナゾリノン、  
 3-{2-メチル-4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチ  
 ル)エチル]フェニル}-2-(3-ピリジルメチル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール  
 -1-イル)-4(3H)-キナゾリノン、  
 tert-ブチル 2-({4-[(シクロプロピルカルボノチオイル)(メチル)アミノ]フェノキ



シ}メチル) - 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート、  
 tert-ブチル 6-([4-[(シクロプロピルカルボニル) (メチル) アミノ]フェノキシ]メチル) - 2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート、  
 tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([4-[メチル(メチルスルホニル) アミノ]フェノキシ]メチル) - 3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート、  
 (4'-{[1-(tert-ブトキシカルボニル) - 6-フルオロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ} - 1,1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 3-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2-エチル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 3-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 tert-ブチル 2-ヒドロキシ-6-([3'-(メチルスルホニル) - 1, 1'-ビフェニル-4-イル]オキシ}メチル) - 3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート、  
 2-(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 1, 1'-ビフェニル-4-イル) - 3-ヒドロキシプロパン酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ} - 2-ホルミル-1, 1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸、  
 (4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)

ベンジル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸、又は、

(4'-{[2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-シアノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)酢酸

である請求項1乃至7のいずれか1項に記載の医薬。

- [21] 組織因子の産生を抑制する方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法。
- [22] 血栓形成性の低下作用を有する請求項21に記載の方法。
- [23] 血管形成術、血管内膜切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、及びステント留置後の血管再狭窄からなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法。
- [24] 血液凝固性疾患、安定若しくは不安定狭心症を含む血小板凝集によって誘発される疾患、糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患を含む心臓血管および脳血管系の疾患、血栓崩壊後の再血栓症、脳虚血発作、梗塞、卒中、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患、糸球体硬化症、腎臓塞栓症、腫瘍、又は、癌転移の治療及び／又は予防方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法。
- [25] 血液凝固性疾患の治療及び／又は予防方法であって、LXRリガンドの有効量を温血動物に投与する工程を含む方法。
- [26] LXRリガンドが、LXRアゴニスト又はLXRアンタゴニストである請求項21から25のいずれか1項に記載の方法。
- [27] LXRリガンドがLXRアゴニストである請求項21から25のいずれか1項に記載の方法。
- [28] LXRリガンドが、請求項8に記載の一般式(Ia)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [29] LXRリガンドが、請求項9に記載の一般式(Ib)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [30] LXRリガンドが、請求項10に記載の一般式(Ic)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。

- [31] LXRリガンドが、請求項11に記載の一般式(Id)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [32] LXRリガンドが、請求項12に記載の一般式(Ie)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [33] LXRリガンドが、請求項13に記載の一般式(If)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [34] LXRリガンドが、請求項14に記載の一般式(Ig)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [35] LXRリガンドが、請求項15に記載の一般式(Ih)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [36] LXRリガンドが、請求項16に記載の一般式(Ii)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [37] LXRリガンドが、請求項17に記載の一般式(Ij)で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [38] LXRリガンドが、請求項18に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [39] LXRリガンドが、請求項19に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [40] LXRリガンドが、請求項20に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである請求項21から27のいずれか1項に記載の方法。
- [41] 温血動物がヒトである請求項21から40のいずれか1項に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012185

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 9/10, 31/18, 31/404, 31/423, 31/517, 31/5377,  
A61P7/02, 9/00, 13/12, 35/00, 35/04, 43/00, C07D239/70, 239/90,  
239/91, 261/20, 401/04, 401/06, 401/12, 403/04, 403/06, 403/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 9/10, 31/18, 31/404, 31/423, 31/517, 31/5377,  
A61P7/02, 9/00, 13/12, 35/00, 35/04, 43/00, C07D239/70, 239/90,  
239/91, 261/20, 401/04, 401/06, 401/12, 403/04, 403/06, 403/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2003/106435 A1 (SANKYO CO., LTD.), 24 December, 2003 (24.12.03). Particularly, Abstract; Claims & AU 2003238157 A1	1-9, 19, 20 10-18
Y A	ELISAF, M., Effects of fibrates on serum metabolic parameters, Curr.Med.Res.Opin., 2002, Vol.18, No.5, pp.269-76, particularly, Abstract	1-9, 19, 20 10-18
P, X	TERASAKA, N. et al., Liver X receptor agonists inhibit tissue factor expression in macrophages, FEBS J, 2005, Vol.272, No.6, pp.1546-56	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July, 2005 (25.07.05)

Date of mailing of the international search report

09 August, 2005 (09.08.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012185

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 409/04, 417/04, C07J9/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 409/04, 417/04, C07J9/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012185

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-41  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 21 to 41 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 9/10, 31/18, 31/404, 31/423, 31/517, 31/5377, A61P7/02, 9/00, 13/12, 35/00, 35/04, 43/00, C07D239/70, 239/90, 239/91, 261/20, 401/04, 401/06, 401/12, 403/04, 403/06, 403/12, 409/04, 417/04, C07J9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 9/10, 31/18, 31/404, 31/423, 31/517, 31/5377, A61P7/02, 9/00, 13/12, 35/00, 35/04, 43/00, C07D239/70, 239/90, 239/91, 261/20, 401/04, 401/06, 401/12, 403/04, 403/06, 403/12, 409/04, 417/04, C07J9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JICST (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 2003/106435 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 2003.12.24, 特に、Abstract, Claims & AU 2003238157 A1	1-9, 19, 20 10-18
Y A	ELISAF, M., Effects of fibrates on serum metabolic parameters, Curr Med Res Opin, 2002, Vol.18, No.5, pp.269-76 特に、Abstract	1-9, 19, 20 10-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.07.2005

国際調査報告の発送日

09.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9284

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21-41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 21-41 は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT規則 39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。